N° D'ORDRE :
245

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

VINCENT CHAVANE

1re THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES PHOSPHONIQUES ALIPHATIQUES ET DE LEURS DÉRIVÉS AMINÉS.

2e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 16 juin 1948 devant la Commission d'examen.

MM. HACKSPILL..... *Président.*
DUPONT..... } *Examinateurs.*
CHAMPETIER..... }

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1949

FACULTÉ DES SCIENCES

Nom du candidat : **CHAVANE.**
Prénom : **Vincent.**

Date de la soutenance : 16 juin 1948.
Numéro d'ordre : 245.

CHAVANE (Vincent). — Contribution à l'étude des acides phosphoniques aliphatiques et de leurs dérivés aminés. *Paris,* Masson, 1949. In-8°, 41 p.

Thèse Ing.-Doct., 1949. N° 245.

CHAVANE (Vincent). — Contribution à l'étude des acides phosphoniques aliphatiques et de leurs dérivés aminés. *Paris,* Masson, 1949. In-8°, 41 p.

Thèse Ing.-Doct., 1949. N° 245.

CHAVANE (Vincent). — Contribution à l'étude des acides phosphoniques aliphatiques et de leurs dérivés aminés. *Paris,* Masson, 1949. In-8°, 41 p.

Thèse Ing.-Doct., 1949. N° 245.

CHAVANE (Vincent). — Contribution à l'étude des acides phosphoniques aliphatiques et de leurs dérivés aminés. *Paris,* Masson, 1949. In-8°, 41 p.

Thèse Ing.-Doct., 1949. N° 245.

N° D'ORDRE :
245

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

VINCENT **CHAVANE**

1re **THÈSE.** — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES PHOSPHONIQUES ALIPHATIQUES ET DE LEURS DÉRIVÉS AMINÉS.

2e **THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 16 juin 1948 devant la Commission d'examen.

MM. HACKSPILL..... *Président.*
DUPONT..... } *Examinateurs.*
CHAMPETIER..... }

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1949

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... M. J. CABANNES.

PROFESSEURS

L. BLARINGHEM .. T Botanique.
G. JULIA ..... T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
C. MAUGUIN..... T Minéralogie.
A. DENJOY ..... T Théorie des Fonctions, et Topologie.
L. LUTAUD..... T Géographie physique et Géologie dynamique.
E. DARMOIS ..... T Enseignement de Physique.
Robert LÉVY ..... T Physiologie comparée.
Henri VILLAT..... T Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB ..... T Géologie.
P. PASCAL..... T Chimie générale.
M. FRÉCHET..... T Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Mme RAMART-LUCAS. T Chimie organique.
FOCH ..... T Mécanique physique et expérimentale.
PAUTHENIER..... T Electrotechnique générale.
DE BROGLIE..... T Théories physiques.
JOB..... T Chimie générale.
PRENANT ..... T Anatomie et Histologie comparées.
VILLEY..... T Mécanique appliquée.
COMBES..... T Physiologie végétale.
GARNIER..... T Géométrie supérieure.
PÉRÈS..... T Mécanique rationnelle.
HACKSPILL..... T Chimie minérale.
LAUGIER..... T Physiologie générale.
TOUSSAINT..... T Technique aéronautique.
M. CURIE..... T Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD ..... T Hautes températures.
CHAZY..... T Mécanique analytique.
H. GAULT..... T Chimie appliquée.
CROZE ..... T Physique théorique et Physique céleste.
DUPONT..... T Théories chimiques.
VALIRON ..... T Calcul différentiel et calcul intégral.
BARRABÉ ..... T Géologie structurale et Géologie appliquée.
VAVON..... T Analyse et mesures chimiques.
G. DARMOIS ..... T Mathématiques générales.
J. BOURCART..... Géographie physique et Géologie dynamique.
AUBEL ..... T Chimie biologique.
Mme JOLIOT-CURIE. T Physique générale et Radio-activité.
PLANTEFOL..... T Botanique.
CABANNES..... T Recherches physiques.
GRASSÉ..... T Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST..... Chimie organique.
BOULIGAND..... T Application de l'analyse à la Géométrie. Institut Henri Poincaré.
CHAUDRON..... T Chimie.
WYART..... Minéralogie.
TEISSIER..... T Zoologie.
MANGENOT..... T Biologie végétale.
P. AUGER..... T Physique quantique et relativité.
MONNIER ..... Physiologie générale.
PIVETEAU..... Géologie.
ROCARD..... T Physique.
H. CARTAN..... Calcul différentiel.
SCHAEFFER..... T Physiologie des fonctions.
LAFFITTE..... Chimie (P. C. B.).
FAVART..... Calcul des Probabilités et Physique-Mathématique.
COULOMB ..... T Physique du Globe.
Mlle COUSIN ..... Biologie animale (P.C.B.).
CHRÉTIEN..... Chimie (P. C. B.).
P. DRACH ..... Zoologie.
KASTLER ..... Physique.
CHATELET ..... T Arithmétique et théorie des nombres.
EPHRUSSI..... T Génétique.
WURMSER ..... T Biologie physico-chimique.
BAUER..... T Chimie-physique.
RIVIÈRE..... Géologie (P. C. B.).
GAUTHERET..... Biologie végétale (P.C.B.).
LUCAS..... Physique.
MAX MORAND .... Physique.
ARNULF..... Optique appliquée.
A. THOMAS..... Évolution des êtres organisés.
SOLEILLET..... Physique.
FORTIER..... T Mécanique expérimentale des fluides.
DANJON..... T Astronomie.
FROMAGEOT..... Chimie biologique.
LAPORTE..... Physique générale et Radioactivité.
JANET..... Mathématiques générales.
PETIT..... T Biologie maritime.
QUENEY..... T Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN ..... Biologie animale (P.C.B.).
EICHORN ..... Biologie végétale (P.C.B.).
DE CUGNAC..... Biologie végétale (P.C.B.).
LAVAL ..... Physique (P. C. B.).
Mlle CAUCHOIS.... Chimie-Physique.
THELLIER..... Physique du Globe.
AUDUBERT ..... Electrochimie.
L'HÉRITIER..... Génétique.

Secrétaire..... CH. MONIER.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Je tiens à témoigner ma gratitude à M. Rumpf, qui a eu l'idée de ce travail et qui m'a aidé par ses conseils de tous les instants, à MM. Marquis, Dervichian et Barbot pour leur aimable accueil, à Mme Segrétain et au Centre National de la Recherche Scientifique qui m'a permis d'effectuer ce travail.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549220_0114

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACIDES PHOSPHONIQUES ALIPHATIQUES ET DE LEURS DÉRIVÉS AMINÉS

Par V. CHAVANE

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LA PHOSPHONATION

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION DANS UNE MOLÉCULE ORGANIQUE D'UN GROUPEMENT PHOSPHONIQUE — PO_3H_2 AU MOYEN D'ESTERS PHOSPHOREUX

Le but initial de ce travail était la synthèse et l'étude des acides phosphoniques aminés de formule générale $H_2N - (CH_2)_n - PO_3H_2$. Pour résoudre un certain nombre de difficultés, j'ai dû, au préalable, étudier quelques acides phosphoniques non substitués.

Un examen critique de toutes les méthodes employées jusqu'ici pour l'introduction du groupement phosphonique — PO_3H_2 dans une molécule organique m'a conduit à choisir, comme agents de phosphonation, les esters phosphoreux : cette introduction peut se faire de plusieurs manières suivant que l'on utilise un ester dialcoylique ou un ester trialcoylique.

1° *A partir de phosphites trialcoyliques.* — Arbuzow (1) a, le premier, préparé l'acide *n*-butane phosphonique par isomérisation du phosphite tributylique en présence d'iodure *n*-butylique, opération suivie d'une hydrolyse acide du butane phosphonate dibutylique.

Cette réaction n'est pas une isomérisation intramoléculaire, car l'iodure de butyle prend part à la réaction et joue le rôle de catalyseur. On peut supposer la formation d'un produit intermédiaire tétracoordonné au phosphore, d'un halogénure de phosphonium instable.

$$P(OR)_3 + RX \rightarrow \left[\begin{matrix} RO \\ RO \end{matrix}\!\!>\overset{+}{P}<\!\!\begin{matrix} OR \\ R \end{matrix}\right] X^- \rightarrow RX + R-PO(OR)_2.$$

En effet, avec un halogénure d'un alcoyle différent de celui du phosphite, une réaction analogue a lieu :

$$P(OR)_3 + XR' \rightarrow \left[\begin{matrix} RO \\ RO \end{matrix}\!\!>\overset{+}{P}<\!\!\begin{matrix} OR \\ R' \end{matrix}\right] X^- \rightarrow RX + R'-PO(OR)_2.$$

Ce procédé donne des résultats satisfaisants pour les termes les plus légers de la série des alcane phosphonates diéthyliques, mais l'abaissement du rendement est rapide avec l'alourdissement des groupements alcoyle. L'halogénure alcoylique XR' amorce la réaction et il se forme un nouvel halogénure RX, qui est souvent plus réactif que le précédent ; il se produit alors surtout l'isomérisation du phosphite trialcoylique, à moins d'éliminer le nouvel halogénure XR par distillation au fur et à mesure de sa formation (2) En général, une très longue durée de réaction est nécessaire (à 150°-160°) pour obtenir des rendements peu satisfaisants. Il se forme des résidus à haut point d'ébullition, vraisemblablement des polyanhydrides. Bien qu'employée, cette méthode est peu commode, cependant, dans certains cas, on doit y avoir recours lorsque les autres méthodes donnent des réactions violentes ou anormales.

Milobedzki et Szulgin (3) ont réussi à préparer les premiers termes de la série linéaire des acides alcane phosphoniques par chauffage, en tube scellé, d'un alcool et de phosphite triphénylique.

$$ROH + P(OC_6H_5)_3 \rightarrow C_6H_5OH + R-PO(OC_6H_5)_2.$$

2° *A partir de phosphites dialcoyliques.* — Les Allemands, pour la préparation de certains de leurs gaz de combat, isomérisaient le phosphite diméthylique par la chaleur. Cette réaction permet d'obtenir un mélange de méthane phosphonate monométhylique, d'anhydride de l'acide méthane phosphonique et d'oxyde de méthyle. Le mélange de ces corps était alors traité sans séparation préalable.

3° *A partir des phosphites dialcoyliques monosodiques.* — Ce mode de préparation a été utilisé pour la première fois, semble-t-il, par P. Nylén (4), dans la synthèse des acides méthane, éthane et propane phosphonique. Par action en milieu inerte et anhydre, d'un phosphite dialcoylique et monosodique sur un halogénure d'alcoyle,

on obtient facilement l'alcane phosphonate dialcoylique et un halogénure de sodium :

$$RX + Na - PO(OR')_2 \rightarrow XNa + R - PO(OR')_2.$$

L'emploi de cette méthode dans un grand nombre de préparations m'a permis de préciser certains facteurs essentiels :

a) Vis-à-vis du phosphite dialcoylique monosodique, les dérivés halogénés présentent une décroissance de réactivité dans le sens I, Br, Cl. Avec la plupart des iodures, la réaction est quasi immédiate.

b) L'atome ou le groupement électrophile lié à l'alcoyle n'est pas nécessairement un halogène : nous avons pu préparer l'acide méthane phosphonique à partir du sulfate diméthylique et l'acide éthane phosphonique à partir du para-toluène sulfonate d'éthyle.

c) La réactivité varie énormément avec l'allongement des chaînes et surtout avec leur ramification. Les halogènes sur un carbone secondaire réagissent difficilement (48 heures avec le bromure d'isopropyle, pas de réaction avec le chlorure). Les halogènes sur un carbone tertiaire ne donnent lieu à aucune réaction normale, sauf dans le cas très spécial du chlorure de triphénylméthyle (5).

d) Les esters d'acides α-halogénés ne donnent généralement pas les dérivés phosphorés prévus $R - CH(CO_2R') - PO(OR'')_2$, mais des produits de doublement qui sont des succinates d'éthyle substitués en αα' (6).

e) Un certain nombre de corps donnent des réactions anormales avec arrachement d'une molécule d'hydracide et formation de double liaison.

f) Dans tous les cas, l'encombrement stérique des molécules a une influence inhibitrice très marquée sur la réactivité des phosphites dialcoyliques monosodiques, ce qui explique la passivité de nombreux halogénures, souvent actifs vis-à-vis d'autres agents chimiques.

g) Le caractère fortement réducteur des dérivés du phosphore trivalent interdit toute réaction avec des dérivés halogénés possédant une fonction oxydante forte (composés nitrés).

Partie expérimentale

1° *Nature de l'alcoyle* (7). — *a*) Le phosphite diméthylique semble avoir été utilisé par les Allemands, sans doute en milieu alcool méthylique anhydre, car son dérivé sodé est totalement insoluble dans les solvants inertes et anhydres (non hydroxylés, par exemple).

b) Le phosphite diéthylique est employé assez fréquemment, cependant la solubilité du phosphite diéthylique sodé est limitée dans la plupart des solvants organiques inertes (à part le benzène et le toluène). Il est également moins stable que les phosphites lourds et assez sensible à l'humidité.

c) Le phosphite dibutylique apparaît comme le réactif le plus satisfaisant : il est obtenu facilement à partir d'un alcool bon marché, rendu anhydre par simple distillation ; son dérivé sodé est soluble dans un grand nombre de solvants inertes. Les solutions de phosphite dibutylique monosodique dans le benzène et le toluène sont assez stables à l'humidité de l'atmosphère, ce qui permet leur emploi avec les précautions usuelles contre l'humidité (tube de Cl_2Ca). Un grand avantage de ce dérivé dibutylique est la grande stabilité à l'hydrolyse des alcane phosphonates dibutyliques, ce qui rend possible la séparation de l'halogénure de sodium par simple lavage à l'eau, tandis que les phosphonates diéthyliques ne peuvent être débarrassés de l'halogénure de sodium amorphe que par filtration, opération souvent très longue en raison du colmatage des filtres.

2° *Préparation du phosphite dibutylique.* — Le phosphite dibutylique a été préparé par une méthode analogue à celle employée par Mc Combie (8) et ses collaborateurs pour l'obtention des phosphites alcoyliques plus légers : action directe du trichlorure de phosphore sur l'alcool anhydre dans le tétrachlorure de carbone ou l'éther.

3° *Sodation du phosphite dibutylique.* — Le phosphite dibutylique peut se soder directement au moyen de sodium métallique à l'ébullition du solvant. Certains auteurs préfèrent le soder par l'intermédiaire d'éthylate de sodium (9) : la sodation est plus rapide. Les phosphites dialcoyliques et monosodiques se décomposent immédiatement en présence d'eau, aussi est-il nécessaire d'utiliser des solvants facilement déshydratables : j'ai employé le benzène et le toluène avec lesquels les résultats furent très satisfaisants.

4° *Phosphonation proprement dite.* — Après sodation du phosphite dibutylique (7), l'halogénure d'alcoyle est ajouté dans le ballon en 30 ou 40 minutes, et le mélange est maintenu au reflux léger pendant 5 ou 6 heures. La précipitation de l'halogénure de sodium commence au bout de 15 à 20 minutes et est d'ordinaire complète après 2 ou 3 heures dans le cas d'une mobilité normale de l'halogène. Après refroidissement le mélange est soigneusement lavé à l'eau, la couche organique séparée, séchée et le solvant chassé par distillation dans le vide. Le phosphonate dibutylique est distillé, puis hydrolysé par ébullition pendant 12 heures, avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est alors évaporé au bain-marie et traité suivant la nature de l'acide cherché.

J'ai préparé par cette méthode un certain nombre d'acides déjà obtenus de cette façon par G. M. Kosolapoff (7) (10). J'ai ainsi fait la synthèse des acides de formule générale $CH_3 - (CH_2)_n - PO_3H_2$, pour lesquels n est égal à 0, 1, 5, 7, 11, 17. Parmi ces acides, ceux pour lesquels n est supérieur à 9 sont insolubles en milieu chlorhydrique ; on les recristallise dans le benzène ou l'éther de pétrole. Ceux pour

lesquels n est inférieur à 9 sont assez solubles, et il est nécessaire d'amener la solution chlorhydrique à sec pour obtenir ces acides que l'on recristallise alors dans un solvant organique.

CHAPITRE II

RÉACTIONS ANORMALES OBSERVÉES LORS D'ESSAIS DE PHOSPHONATION AU MOYEN DE PHOSPHITES DIALCOYLIQUES MONOSODIQUES

En dehors de nombreux cas où l'halogène n'est pas suffisamment mobile et où l'encombrement stérique empêche la réaction, j'ai eu l'occasion d'étudier deux sortes de réactions anormales.

1° Avec certains halogénures, j'ai remarqué un arrachement d'une molécule d'hydracide et formation d'une double liaison. Ainsi l'iodure de butyle tertiaire m'a fourni de l'isobutylène. J'ai également observé une réaction semblable avec le chlorure de cholestéryle avec obtention de cholestadiènes.

2° Les esters d'acides α-halogénés réagissent violemment sur le phosphite dialcoylique monosodique ; Nylén (4) (9) avait déjà constaté que cette réaction ne donnait généralement pas les dérivés phosphorés prévus $R - CH(CO_2R') - PO(OR'')_2$, que l'on peut obtenir par chauffage de ces mêmes esters avec un phosphite trialcoylique (11). Afin de comprendre la réaction, j'en ai entrepris l'étude en cherchant à isoler les divers produits fournis, dans ce cas, par le mode opératoire utilisé pour les phosphonations en série aliphatique (6). Avec les esters chloracétique, bromacétique, bromobutyrique, et bromooctanoïque, la précipitation d'halogénures de sodium a été instantanée : pour la rendre totale, l'ébullition à reflux de la solution benzénique a été maintenue pendant 6 heures. Après essorage du sel de sodium, et distillation du solvant, nous avons étudié les produits restants.

a) Chloracétate et bromacétate d'éthyle (12) : c'est seulement ici que j'ai pu constater une réaction normale. J'ai ainsi obtenu l'ester $H_5C_2O_2C - CH_2 - PO(OC_2H_5)_2$; ($C_7H_{17}O_5P$), $Eb_{11} = 147°$-$148°$, avec un rendement de 45-50 o/o, nettement inférieur aux rendements ordinairement obtenus par cette méthode de phosphonation (75-90 o/o). J'ai également isolé du succinate d'éthyle $Eb_{11} = 105°$-$106°$ avec un rendement de 5 o/o.

b) Dans le cas de l'α-bromobutyrate d'éthyle, le résidu contenant

du sodium n'est distillable qu'après lavage à l'eau. J'ai récupéré du bromobutyrate, puis une fraction dont l'hydrolyse fournit les deux stéréoisomères de l'acide $\alpha\alpha'$-diéthylsuccinique.

c) Les produits de réaction de l'α-bromooctanoate d'éthyle ont permis de mettre en évidence, après lavage à l'eau, la formation d'hypophosphate acide de sodium et une portion huileuse, dont l'hydrolyse fournit de l'octanoïque et un acide possédant les propriétés que l'on est en droit d'attendre du dihexylsuccinique.

d) Avec le phénylbromacétate d'éthyle, la précipitation est, au contraire, très lente et incomplète. On recueille par distillation une quantité importante de phénylacétate et de phénylbromacétate en excès. Le résidu non distillable donne après recristallisation le méso-$\alpha\alpha'$-diphénylsuccinate d'éthyle.

On constate, dans tous les cas, la formation d'une certaine quantité d'un dérivé de l'acide succinique disubstitué en $\alpha\alpha'$.

Cette réaction est à rapprocher de l'observation de Kosolapoff (13), qui, voulant phosphoner le malonate d'éthyle bromé $H_5C_2O_2C - CHBr - CO_2C_2H_5$ par la même méthode, a surtout obtenu un dérivé de doublement : l'éthane tétracarboxylate d'éthyle. L'absence de dérivés organiques du phosphore dans les trois derniers cas permettait de se demander :

1° Si cette réaction de doublement n'est pas due au caractère particulier du brome (moins électronégatif que le chlore) ; aussi avons-nous tenté la synthèse de l'éthanoïque phosphonique $HO_2C - CH_2 - PO_3H_2$, ($C_2H_5O_5P$) à partir du bromacétate d'éthyle : si notre hypothèse était fondée, nous devions nous attendre à obtenir surtout du produit de doublement, or, dans cet essai, le rendement en dérivé phosphoré est, à peu de chose près, le même que dans le cas du chloracétate d'éthyle.

2° Si le groupement phosphonique n'est pas labile sur un carbone secondaire en α d'un groupement carboxylique. Cette hypothèse est à rejeter : ces produits sont stables, comme l'ont constaté Nylén (9) et Arbuzow (12), qui préparèrent le propanoïque-1 phosphonique-2 et le phényl-3 phosphonique-3 propanoïque-1 et comme je l'ai prouvé en faisant la synthèse de l'octanoïque-1 phosphonique-2.

Par effet inductif et hyperconjugaison céto-énolique (14) les groupements carboxyliques favorisent une polarisation négative de l'atome de carbone en α. On observe en effet que, d'une manière générale, les halogènes fixés sur ce carbone sont relativement peu ionisables à l'état d'ions négatifs, mais particulièrement sensibles aux agents de réduction. Les phosphites dialcoyliques monosodiques étant de puissants réducteurs, il en résulte ici un échange partiel entre le sodium et l'halogène, avec formation d'un halogèno-phosphite et d'un ester sodé en α.

$$R—CHBr—CO_2R' + Na—PO(OR'')_2 \rightarrow R—CHNa—CO_2R' + Br—PO(OR'')_2,$$

Comme nous avons eu l'occasion de le constater, l'encombrement stérique agit fortement sur les réactions de phosphonation ; dans tous les cas où il entraîne un ralentissement suffisant, on isole exclusivement les produits résultant de cette permutation halogène-sodium et de l'action des corps formés sur les réactifs initiaux. Nous obtenons deux réactions de doublement :

a) L'une donne naissance à un hypophosphate tétraalcoylique, dont l'ébullition en milieu aqueux et en présence de dérivés sodés permet la formation d'hypophosphate disodique $P_2O_6Na_2H_2$, que nous avons pu isoler dans une de ces expériences.

$$(R''O)_2OP - Br + Na - PO(OR'')_2 \rightarrow (R''O)_2OP - PO(OR'')_2 + BrNa.$$

b) L'autre réaction de doublement fournit un dérivé disubstitué en $\alpha\alpha'$ de l'acide succinique par élimination d'halogénure de sodium entre une molécule d'ester α-bromé et une molécule d'ester sodé en α.

$$\begin{array}{l} R - CHNa - CO_2R' \\ + \\ R - CHBr - CO_2R' \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} R - CH - CO_2R' \\ | \\ R - CH - CO_2R' \end{array} + BrNa.$$

La vitesse de réaction de doublement varie d'ailleurs énormément avec la complexité de la molécule : de 25 à 30 o/o de rendement dans le cas de l'acide $\alpha\alpha'$-diéthylsuccinique à 10 o/o pour l'$\alpha\alpha'$-dihexylsuccinique après 6 heures de chauffage, et 5 o/o pour l'$\alpha\alpha'$-diphénylsuccinique après 24 heures. Dans le cas des chloracétate et bromacétate d'éthyle, la réaction est partiellement normale, l'empêchement stérique n'étant pas suffisant pour orienter totalement la réaction dans le sens du doublement.

Les esters d'acides non halogénés récupérés par distillation résultent de l'hydrolyse des dérivés organiques sodés. Quant aux acides phosphoriques et phosphoreux, ils sont dus à l'action de l'eau sur l'halogénophosphite et sur le phosphite sodé qui n'ont pas réagi.

3° *Réactions anormales avec les chlorures d'acide.* — Nylén avait de même remarqué que les chlorures d'acide et la chloracétone donnaient des réactions anormales avec les phosphites dialcoyliques monosodiques, alors qu'ils donnent les dérivés prévus par action sur les phosphites trialcoyliques (15).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — Réaction anormale avec formation de double liaison

1° *Action du phosphite sodé sur l'iodure de butyle tertiaire.* — L'addition d'iodure de butyle tertiaire à une solution benzénique de phosphite dibutylique monosodique provoque une précipitation

d'iodure de sodium et un dégagement gazeux immédiat, qui ne peut être que de l'isobutylène. La solution benzénique est lavée à l'eau, le benzène est chassé par distillation, laissant un petit résidu indistillable, qui traité par de l'eau chaude fournit de l'acide phosphoreux.

2° *Action d'un phosphite sodé sur les dérivés du cholestérol.* — Par action, suivant la méthode classique, du chloro-3 cholestène sur le phosphite dibutylique monosodique, suivie d'un lavage à l'eau de la solution benzénique et d'une élimination du benzène par distillation, j'ai obtenu un corps solide noir, insoluble dans la potasse. Ce produit a été repris par l'alcool, décoloré au noir animal, puis précipité par addition d'eau. Ce précipité a été épuisé par de l'alcool aqueux (50 o/o) chaud : une partie est restée insoluble. La solution alcoolique fournit au refroidissement un corps blanc, qui recristallisé plusieurs fois dans l'alcool à 50 o/o, a donné un corps fondant à 84°-85°, soluble dans le benzène et l'éther. L'insoluble, repris par de l'alcool (95 o/o) bouillant, a livré au refroidissement un corps fondant à 77°-78°.

Ces deux corps ne contiennent pas de phosphore, donnent avec l'acide sulfurique concentré une coloration rouge foncé. Leurs points de fusion correspondent aux points de fusion des cholestadiènes 4-6 et 3-5. Il y a donc eu arrachement d'acide chlorhydrique, ce qui a permis d'obtenir ces deux cholestadiènes. On sait en effet que le cholestérol commercial est un mélange de cholestérol et d'*i*-cholestérol (— OH en 6). Kaiser et ses collaborateurs (16) ayant eu des déboires de même nature dans une tentative de préparation de l'acide cholestène malonique-3 à partir du chloro-3 cholestène (17), eurent l'idée de remplacer le chloro-3 cholestène par du paratoluène sulfonate de cholestéryle (18). A l'aide de ce dérivé, ils réussirent à faire la synthèse des acides maloniques cherchés. Guidé par ce précédent, j'ai essayé, par la méthode habituelle de faire réagir du paratoluène sulfonate de cholestéryle sur le phosphite dibutylique et monosodique à l'ébullition du toluène. La précipitation est longue à se déclencher, mais après 8 heures d'ébullition, j'ai pu séparer le paratoluène sulfonate de sodium par filtration et constater que la réaction était totale. Après distillation du solvant, j'ai obtenu un produit solide, insoluble dans la lessive de soude, et dans l'alcool chaud, soluble dans l'acétone ; ce corps a été recristallisé dans un mélange acétone-alcool ; il fond à 70°-71°, ne contient pas de phosphore. Il est probable que ce produit est un mélange de cholestadiènes que je n'ai pu séparer.

II. — Réactions de doublement

1° *Préparation de l'ester triéthylique et de l'éthanoïque phosphonique.* — A 1/2 molécule de phosphite diéthylique (8) monosodique, en solution dans 100 cm³ de benzène anhydre froid, est ajoutée, goutte à goutte, 1/2 molécule, ou mieux un léger excès de chloracétate d'éthyle dissous dans 100 cm³ de benzène. La réaction est immédiate et violemment exothermique : elle se traduit par une précipitation instantanée de chlorure de sodium. Lorsque tout le chloracétate a été ajouté (1 heure), la solution benzénique est maintenue à l'ébullition pendant 6 heures. Le chlorure de sodium est alors filtré sous vide, opération très longue, en raison du colmatage des filtres par le chlorure amorphe. Après distillation du benzène, le liquide résiduel est distillé dans un vide de 11 mm. : on recueille une fraction passant en dessous de 140°, puis une portion de 140° à 160°. Cette portion fractionnée, fournit l'ester cherché $H_5C_2O_2C - CH_2 - PO(OC_2H_5)_2$ avec un rendement de 45 o/o. La portion à bas point d'ébullition est lavée à l'eau afin d'éliminer les dérivés phosphoreux, séchée sur sulfate de sodium et redistillée. Après plusieurs fractionnements, j'ai pu séparer un peu de liquide bouillant à 105°/15 mm., ne contenant pas de phosphore, très difficilement hydrolysable par l'acide chlorhydrique et ayant l'odeur du succinate d'éthyle.

Avec le bromacétate, la réaction est identique ; le rendement en ester triéthylique fut de 42 o/o, donc tout à fait semblable. La réaction ne semble pas plus violente, et, comme avec le chloracétate, nécessite un léger excès de dérivé bromé, afin de ne pas être gêné dans la distillation par des produits sodés, dus à une réaction incomplète, et qui entraînent des décompositions.

2° *Sodation du triester de l'éthanoïque phosphonique* (19). — 3/20 de molécule de cet ester ont été sodés, en milieu benzénique anhydre. Pour cela, l'ester est introduit peu à peu dans un ballon, surmonté d'un réfrigérant fermé par un tube à chlorure de calcium contenant 3,45 g. de sodium dans 150 cm³ de benzène anhydre. Le dégagement d'hydrogène est immédiat : il suffit de chauffer vers la fin de la réaction qui est complète en moins de 1 heure.

$$C_2H_5OCO - CH_2 - PO(OC_2H_5)_2 + Na \rightarrow H_5C_2OCO - CHNa - PO(OC_2H_5)_2 + 1/2\,H_2.$$

3° *Synthèse de l'ester triéthylique de l'octanoïque-1 phosphonique-2.* — A l'ester monosodé précédent, j'ai ajouté 1,25 fois la quantité théorique de bromure d'hexyle sec. Au bout de quelques minutes, j'ai observé une précipitation de bromure de sodium.

$$CH_3(CH_2)_5Br + H_5C_2O_2C - CHNa - PO(OC_2H_5)_2$$
$$\rightarrow CH_3(CH_2)_5 - CH\begin{matrix}CO_2C_2H_5\\PO(OC_2H_5)_2\end{matrix}$$

Afin de rendre complète la précipitation du bromure, il est nécessaire de maintenir la solution benzénique à l'ébullition pendant au moins 4 heures. Après filtration du bromure de sodium, élimination du bromure d'hexyle en excès par distillation, la portion restante est distillée au bain d'huile dans un bon vide, jusqu'à l'apparition d'une décomposition. Le distillat est fractionné ; la majeure partie passe à 155°-157° sous 1,5-2 mm. Une analyse rapide de phosphore a donné P = 9,85 o/o au lieu de 10,06 o/o. J'ai obtenu l'ester cherché avec un rendement de 60 o/o.

4° *Synthèse de l'octanoïque-1 phosphonique-2* ($C_8H_{17}O_5P$). — L'ester précédent a été hydrolysé pendant 14 heures par de l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition jusqu'à disparition de la couche huileuse. Le liquide obtenu est décoloré au noir animal, évaporé au bain-marie, repris par l'eau et réévaporé ainsi plusieurs fois afin d'éliminer le plus possible d'acide chlorhydrique. Il est finalement amené à petit volume (50 cm³) et additionné de soude jusqu'à avoir un *p*H voisin de 5 ; il se forme une précipitation blanche, que l'on essore et lave avec très peu d'alcool. Ce précipité est repris par de l'acide chlorhydrique concentré, et le chlorure de sodium insoluble est essoré. Le filtrat est évaporé plusieurs fois avec de l'eau et abandonné au dessiccateur à vide jusqu'à disparition de vapeurs chlorhydriques. On obtient une huile propre. Par titrage électrométrique, en solution M/10, nous avons mis en évidence trois acidités : pK_1 = voisin de 1, pK_2 = 5,25, pK_3 = 7,5. Le monosel de sodium de cet acide est peu soluble dans l'eau ; les sels di et trisodiques sont solubles. Le sel de baryum à 1/2 équivalent de métal par molécule d'acide devait donc être insoluble, aussi ai-je ajouté une solution de baryte claire ; celle-ci a entraîné la formation d'un insoluble qui monte à la surface. Ce produit, lavé à l'eau chaude, et séché à la lampe infra-rouge a fourni à l'analyse les résultats suivants : Tr. o/o : Ba, 23,53 ; P, 10,75. Calc. : Ba, 23,49 ; P, 10,63 pour le sel à 1/2 équivalent de baryum par molécule d'acide. Ce sel a été obtenu à partir de l'ester avec un rendement de l'ordre de 55 o/o. L'octanoïque-1 phosphonique-2 est donc stable en solution dans l'acide chlorhydrique bouillant.

5° *Action d'un phosphite dialcoylique monosodique sur l'α-bromobutyrate d'éthyle.* — Des tentatives de phosphonation de l'α-bromobutyrate d'éthyle par le phosphite diéthylique nous ont montré une précipitation immédiate de bromure de sodium. Après 6 heures d'ébullition à reflux du benzène, et distillation du solvant, je n'ai pu distiller la partie résiduelle sans lavage à l'eau ; il reste du sodium.

Après lavage à l'eau, j'ai d'abord récupéré une fraction passant de 60° à 110° sous 30 mm., contenant du bromobutyrate n'ayant pas réagi, puis une fraction de 110° à 160° sous 25 mm. Une tentative d'hydrolyse de cette portion, par ébullition avec de l'acide chlorhydrique concentré pendant 12 heures, m'a laissé un insoluble assez considérable : 8 g. pour un essai sur 2/10 de molécule ; cet insoluble a été traité par de l'acide bromhydrique à 72 o/o jusqu'à solubilisation complète. Après concentration à petit volume (15 cm^3), j'ai obtenu un résidu cristallin qui, lavé à l'acide acétique froid, laisse un insoluble. Celui-ci, recristallisé dans une grande quantité d'eau, fournit un composé fondant à 127°-128°, peu soluble dans l'eau, même bouillante, facilement soluble dans l'éther et l'acétone, insoluble dans l'acide acétique froid.

Le filtrat acétique est évaporé, laissant déposer un corps qui, recristallisé dans l'eau, fournit un produit blanc, fondant à 207°, très soluble dans l'eau chaude, l'alcool, l'éther et le chloroforme.

La résistance à l'hydrolyse, les diverses propriétés de solubilité, les points de fusion trouvés (dans la littérature (20), 129° et 205°), nous montrent que ces deux corps sont les deux stéréo-isomères de l'acide $\alpha\alpha'$-diéthylsuccinique. Le rendement total en acide diéthylsuccinique est de l'ordre de 30 o/o.

6° *Action d'un phosphite dialcoylique et monosodique sur l'α-bromooctanoate d'éthyle.* — Un traitement semblable de l'α-bromooctanoate d'éthyle par du phosphite diéthylique monosodique m'a permis de constater une réaction exothermique accompagnée d'une précipitation abondante de bromure de sodium. Une ébullition pendant 6 heures a rendu la réaction la plus complète possible. Le bromure de sodium a été éliminé par filtration, le benzène distillé et le résidu fractionné dans un bon vide. J'ai ainsi recueilli sous une pression de 3 mm. :

1° Une fraction passant de 80° à 107°.

2° Une fraction importante passant à 107°-108°.

3° Un résidu gélatineux indistillable et qui se décompose à la chaleur.

Détermination de ces produits.

1° La fraction de tête, hydrolysée par de l'acide chlorhydrique à l'ébullition, a fourni, en très petite quantité, une huile insoluble, que nous avons pu identifier par son sel d'ammonium, comme étant de l'octanoïque. La présence de cette petite quantité d'octanoïque ne peut s'expliquer que par l'introduction accidentelle de traces d'eau après la permutation halogène-sodium admise ci-dessus. La portion soluble dans la solution chlorhydrique s'est révélée, après évaporation, être

de l'acide phosphorique, résultat de l'hydrolyse et de l'oxydation des esters phosphoreux inaltérés.

2° Le liquide distillant à 107°-108°/3 mm. a livré, après hydrolyse chlorhydrique, une huile qui, traitée par l'ammoniaque, donne un produit blanc, à consistance grasse, insoluble dans l'eau et le benzène et dont la teneur en azote est 16,2 o/o au lieu de 15,9 o/o pour le sel d'ammonium de l'acide α-aminooctanoïque. L'huile obtenue est donc de l'acide α-bromooctanoïque, provenant de l'hydrolyse de l'ester qui n'a pas réagi.

3° La portion indistillable est beaucoup plus intéressante : le résidu gélatineux a été mis à l'ébullition quelques heures avec de l'eau. Après ce traitement, l'huile, qui surnage, a été séparée par décantation. La couche aqueuse concentrée a livré un produit cristallin, qui fut recristallisé dans très peu d'eau. Les eaux-mères donnent un précipité jaune avec le réactif molybdique. Ces cristaux contiennent du sodium et du phosphore (20,15 o/o). Une solution aqueuse M/10 de ces cristaux présente un *p*H égal à 4,2 ; une addition de soude provoque une précipitation abondante. L'addition de nitrate de thorium à une solution aqueuse de ce produit cristallin donne également un précipité blanc difficilement soluble dans les acides concentrés, réaction spécifique de l'anion hypophosphorique. Le produit obtenu ne peut être que le sel disodique de l'acide hypophosphorique $H_2O_3P - PO_3H_2$, cristallisant avec 6 molécules d'eau : teneur théorique en phosphore : 19,74 o/o.

La portion huileuse que nous avons séparée après traitement à l'eau bouillante est soluble dans l'alcool, mais n'a aucun caractère acide. Comme elle ne contenait pas de phosphore, j'ai supposé que c'était un dérivé de l'acide succinique, aussi l'ai-je hydrolysée par un agent énergique : l'acide bromhydrique à 72 o/o à l'ébullition. Après 10 heures d'un tel traitement, la couche surnageante a été séparée, reprise par l'alcool, décolorée au noir animal, puis l'alcool a été chassé par évaporation. Par titrage électrométrique en solution alcoolique à 60 o/o, j'ai mis en évidence une fonction acide. La longueur du palier comparée au poids de la substance mise en solution semblerait indiquer la présence d'octanoïque, or ce n'est certainement pas de l'octanoïque. Il y a toutes chances, que ce soit de l'acide αα'-dihexylsuccinique, qui a un poids moléculaire sensiblement double de celui de l'octanoïque, et dont les deux acidités déjà très voisines en milieux aqueux sont confondues en solution alcoolique. Le rendement en cet acide est de l'ordre de 10 o/o.

7° *Action d'un phosphite dialcoylique et monosodique sur le phénylbromacétate d'éthyle.* — La phosphonation a été tentée par la méthode ordinaire : 48 g. de phénylbromacétate d'éthyle redistillé, ont été traités par 27,5 g. de phosphite monosodique diéthylique. Contrairement aux cas précédents, la précipitation d'halogénure de

sodium est très lente, et après 24 heures d'ébullition à reflux du benzène, la précipitation n'atteignait pas 30 o/o de la quantité théorique. La solution benzénique fut lavée à l'eau, le benzène chassé par distillation et le résidu, séché sur chlorure de calcium, distillé sous vide. J'ai ainsi recueilli les fractions suivantes :

Têtes	2 g.
Palier à 135°-136°	20 g.
Palier à 168°-170°	15 g.

et un résidu ne distillant pas à 200°.

Ce résidu, lavé à l'eau, a donné un insoluble noir, qui, remis en solution dans un mélange alcool-acétone, a été décoloré au noir animal. Le solvant est alors chassé par distillation et le produit recristallisé dans un mélange à volumes égaux d'eau et d'acétone Après plusieurs recristallisations, j'ai obtenu un produit fondant à 140°-141°. Ce corps ne contient pas de phosphore, est soluble dans l'éther et l'acétone, peu dans l'alcool froid, insoluble dans l'eau bouillante. Il résiste à une ébullition de 12 heures en milieu chlorhydrique concentré. Titré en solution alcoolique, ce produit ne présente aucun palier d'acidité. Toutes ces propriétés concordent avec celles de l'ester éthylique de l'acide méso-$\alpha\alpha'$-diphénylsuccinique (21), inactif par constitution. Le rendement en cet acide est de 5 o/o.

La portion bouillant à 168°-170°/30 mm., ne contient que des traces de phosphore et est en majeure partie composée de l'ester éthylique de l'acide phénylbromacétique. Par redistillation de cette fraction, je n'ai pu séparer d'autres corps.

La portion bouillant à 135°-136° a été redistillée sans permettre la séparation d'autres fractions : cette phase ne contient pas de phosphore : c'est de l'ester éthylique de l'acide phénylacétique, ester qui, hydrolysé par de l'acide chlorhydrique, m'a fourni de beaux cristaux d'acide phénylacétique ; F = 76°-77°.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DU GROUPEMENT PHOSPHONIQUE

CHAPITRE PREMIER

SOLIDITÉ DE LA LIAISON DU CARBONE AU RADICAL PHOSPHONIQUE

Les acides phosphoniques simples de formule $R - PO_3H_2$ (où R est $CH_3 - (CH_2)_n -$, $C_6H_5 - (CH_2)_n -$, etc.) sont stables et résistants à une ébullition prolongée dans l'acide chlorhydrique concentré, dans la lessive de soude ou la potasse alcoolique. La liaison phosphore-carbone dans les esters de ces acides est également solide ; sous l'action d'agents hydrolysants, ils se transforment en acides correspondants.

Les substitutions sur les chaînes carbonées par des groupements nettement polaires ont une grande influence sur la stabilité des acides phosphoniques, comme le montrent les exemples suivants.

Les acides qui possèdent à la fois le groupement carboxylique et le groupement phosphonique de la forme $CO_2H - CHR - PO_3H_2$ (6, 12 résistent à l'hydrolyse chlorhydrique alors que l'acide aldéhyde $CHO - CH_2 - PO_3H_2$ est instable : les esters de l'acétal correspondant existent et sont distillables, mais se décomposent lors de l'hydrolyse chlorhydrique. L'acide malonique phosphonique n'a pu être préparé à partir de son tétraester éthylique, que Kosolapoff (13) avait aisément obtenu. Les acides phosphoniques possédant un carbonyle fixé sur la fonction phosphonique sont fragiles ou n'existent pas à l'état libre. Ainsi, le méthanoïque phosphonique $CO_2H - PO_3H_2$ (9) est très sensible à tous les agents d'hydrolyse ; des acides phophoniques cétoniques en α, on ne connaît que les esters, $R - CO - PO(OR')_2$ (15) ; une hydrolyse alcaline les détruit rapidement.

L'acide diphényl-1,1 éthylène phosphonique (22) $(C_6H_5)_2 = C) = CH - PO_3H_2$ est stable ; par contre la substitution d'un hydrogène en para par un groupement méthoxyle rend cet acide fragile ; la

substitution par un halogène ne diminue pas la solidité de la liaison carbone-phosphore.

Dans de nombreux acides phosphoniques la proximité d'un halogène diminue nettement la solidité de la fixation du groupement phosphoré.

Le groupement phosphonique paraît assez stable sur certains carbones tertiaires : on obtient ainsi par plusieurs méthodes l'acide triphénylméthane phosphonique. L'acide méthyl-4 pentène-2 ol-2 phosphonique-4 $(CH_3)_2 = C(PO_3H_2) - CH = COH - CH_3$ (23) semble exister, mais le chauffage avec de l'acide bromhydriqué entraîne le départ du groupement phosphonique. Quant à l'acide triméthylméthane phosphonique, je n'ai pu l'obtenir malgré de nombreuses tentatives. Il est difficile de dire, *a priori*, si cet acide est instable, ou s'il est difficile à préparer en raison de l'encombrement considérable des agents de phosphonation. Dans le cas de l'acide triphénylméthane phosphonique, cet effet peut être compensé par la très forte mésomérie qui facilite l'ionisation du dérivé halogéné ou du carbinol de départ.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — Solidité du groupement phosphonique

A) Essai à la soude : ébullition pendant 8 heures de l'acide octodécane phosphonique avec de la lessive de soude. Le mélange est acidifié, la couche huileuse surnageante prend en croûte; après recristallisation, 96 o/o du poids initial d'acide sont récupérés.

B) Essai à la potasse alcoolique : un essai identique avec de la potasse alcoolique, pendant 12 heures, a permis de retrouver 95 o/o d'acide inaltéré.

C) Essai avec les esters. L'ester dibutylique de l'acide phénylméthane phosphonique a été traité pendant 16 heures à l'ébullition d'une solution de potasse alcoolique. Après acidification, on recueille quantitativement l'acide phénylméthane phosphonique. L'hydrolyse semble plus lente que par l'acide chlorhydrique concentré.

II. — Oxydation de l'acide triphénylméthane phosphinique

On ajoute goutte à goutte un léger excès de brome à une solution alcaline d'acide triphénylméthane phosphinique, et on chauffe un peu; l'insoluble surnageant est séparé et recristallisé dans l'alcool : F = 159°-160° : c'est du triphénylcarbinol, qui s'est formé par décomposition de l'acide. La solution alcaline laisse déposer un produit

blanc, qui, essoré, est mis à l'ébullition avec de l'acide chlorhydrique dilué; l'insoluble est essoré, séché, recristallisé dans un mélange eau-alcool. On obtient l'acide triphénylméthane phosphonique : F = 274°-275°, avec un rendement de 60 o/o.

III. — Essais de préparation de l'acide triméthylméthane phosphonique $C_4H_{11}O_3P$

a) *A partir d'un halogénure de triméthylméthyle.* — Aucuns résultats avec le chlorure et le bromure de butyle tertiaire, malgré un chauffage prolongé, et réaction anormale avec l'iodure : dégagement d'isobutylène.

b) *Par action du trichlorure de phosphore sur le triméthylcarbinol :* alors que le triphénylcarbinol est aisément transformé, par traitement au trichlorure de phosphore, en ester phosphoreux dichloré (24) $(C_6H_5)_3 \equiv CO - PCl_2$, qui s'isomérise en oxyde de triphénylméthyldichlorophosphine $(C_6H_5)_3 \equiv C - POCl_2$; l'alcool butylique tertiaire dans un essai semblable ne donne que du chlorure de butyle tertiaire.

c) *Par action de l'acide hypophosphoreux sur le triméthylcarbinol :* en chauffant à 50° pendant 4 heures une solution acétique sulfurique (30 o/o de SO_4H_2), d'acide hypophosphoreux et de triphénylcarbinol, il se forme de l'acide triphénylméthane phosphonique par condensation avec élimination d'eau (25) :

$$(C_6H_5)_3 \equiv COH + H_2POOH \rightarrow (C_6H_5)_3 \equiv C - PO_3H_2 + H_2O.$$

Un essai semblable avec de l'alcool butylique tertiaire n'a donné aucun résultat, même en augmentant la durée de réaction jusqu'à 24 heures. Au bout de ce laps de temps, la solution a été chauffée afin de récupérer par distillation le carbinol en excès : la récupération est pratiquement quantitative.

d) *Par voie magnésienne :* j'espérais par action du dérivé magnésien du chlorure de butyle tertiaire sur l'oxyde de la dipipéridinochlorophosphine obtenir un phosphamide de l'acide cherché :

$$(CH_3)_3CMgCl + (C_5H_{10}N)_2POCl \rightarrow (CH_3)_3C - PO(C_5H_{10}N)_2 + MgCl_2$$

qu'une hydrolyse aurait facilement transformé en acide. La dipipéridinochlorophosphine a été préparée par la méthode de Michaelis (26) : Eb_{15} = 189°-190°. Celle-ci est ajoutée au magnésien du chlorure de butyle tertiaire ; il se dépose rapidement au fond du ballon une huile brune qui se prend en masse. Après hydrolyse alcaline de cette huile, acidification, élimination, j'ai recueilli un mélange d'acide phosphoreux et phosphorique.

e) *L'isomérisation d'un phosphite tributylique ou dibutylique tertiaire* aurait peut-être pu nous fournir un butane phosphanate butylique : je n'ai pu préparer un tel phosphite. Par action du trichlorure de phosphore sur le triméthylcarbinol en présence de pyridine sèche, j'ai séparé du chlorure de butyle tertiaire et très peu d'un produit huileux se décomposant à la distillation sous 2 mm. Un essai de transestérification par chauffage prolongé (48 heures) d'un mélange de phosphite diméthylique, d'un excès de triméthylcarbinol et d'un peu de sodium a été négatif. J'ai récupéré par distillation 90 o/o du phosphite diméthylique, la récupération totale étant gênée par la présence de butylate de sodium ou de phosphite diméthylique monosodique.

CHAPITRE II

ENCOMBREMENT DU GROUPEMENT PHOSPHONIQUE

J'ai essayé de me faire une idée de l'encombrement du groupement phosphonique à l'aide des propriétés des couches mono-moléculaires. Ces mesures ont été faites par la méthode des balances de Langmuir, perfectionnée par D. Dervichian.

Les acides phosphoniques possédant deux acidités très différentes, il paraissait normal de faire des mesures d'encombrement sur des supports à des *p*H très différents, pour se rendre compte de l'influence de l'ionisation.

1° Mesures avec l'acide dodécane phosphonique : cet acide est trop soluble et sous l'effet de la pression du piston, se dissout partiellement dans la couche aqueuse qui le supporte.

2° Mesures avec l'acide octodécane phosphonique : des mesures faites à $pH = 2$ et à $pH = 7$ m'ont donné les mêmes résultats, soit un encombrement de 43,5 $Å^2$ par molécule. A partir de $pH = 8$, l'encombrement commence à augmenter et pour $pH = 9{,}5$, l'encombrement est de 63 $Å^2$ par molécule.

Nous pouvons distinguer dans ces acides, comme dans les acides gras carboxyliques, deux parties :

1° Le groupement polaire pour lequel l'affinité de l'eau l'emporte sur la cohésion.

2° Le groupement paraffinique $CH_3 — (CH_2)_n —$ pour lequel c'est le contraire. Les groupements polaires se dissolvent et la partie insoluble reste au-dessus de l'eau. Ces mesures d'encombrement nous donnent une idée de la section du groupement phosphonique avec la

surface de l'eau. En milieu alcalin, les deux acidités phosphoniques sont ionisées et les groupements phosphoniques doublement chargés négativement se repoussent et augmentent la surface occupée ; dans ce cas, d'ailleurs, au lieu d'avoir un début de rotation très brusque nous avons une rotation très progressive, ce qui montre que les forces qui équilibrent la balance de torsion ne sont pas les mêmes. En milieu très alcalin, et sous l'effet de très fortes pressions, la couche se dissout très légèrement dans le support.

Ces mesures nous ont montré, qu'à égalité de longueur de chaîne carbonée, l'acide phosphonique couvre une surface sensiblement double de celle de l'acide carboxylique. On peut attribuer cette augmentation d'encombrement au groupement phosphonique.

Cet encombrement assez considérable du groupement phosphonique et de ceux qui en dérivent, est à rapprocher de nombreux faits d'empêchements réactionnels. J'ai eu l'occasion d'en étudier quelques-uns :

1° L'acide triphényléthylène acrylique $(C_6H_5)_2C=C(C_6H_5)CO_2H$ existe : son analogue phosphonique n'a pu être obtenu, malgré l'emploi de trois méthodes différentes.

2° Le pentachlorure de phosphore s'additionne sur un grand nombre de doubles liaisons du type $R-CH=CH_2$ (27).

$$R-CH=CH_2 + PCl_5 \rightarrow R-CHCl-CH_2PCl_4.$$

Ce produit chloré donne par traitement à l'eau un acide phosphonique chloré qui se transforme d'ordinaire en acide phosphonique éthylénique par élimination d'acide chlorhydrique.

$$R-CHCl-CH_2-PCl_4 + H_2O \rightarrow R-CHCl-CH_2-PO_3H_2 \xrightarrow{-ClH} R-CH=CH-PO_3H_2.$$

Cette méthode donne de très bons résultats, avec le styrolène, le camphène (28), le diphényléthylène $(C_6H_5)_2C=CH_2$, l'acide undécylénique. L'encombrement stérique a été remarqué par Bergmann et Bondi (27) dans les diphényléthyléniques ; en effet, toute substitution d'un des hydrogènes du second carbone participant à la double liaison empêche l'addition du pentachlorure : le 1,1-diphénylpropylène $(C_6H_5)_2=C=CH-CH_3$ ne réagit pas avec le pentachlorure. D'autre part une substitution en ortho par un halogène sur un des noyaux phényle empêche la réaction, sauf dans le cas du fluor, qui a précisément le plus petit rayon d'encombrement : Bergmann et Bondi ont réussi la synthèse de cet acide fluoré.

J'ai constaté une influence stérique semblable dans des tentatives analogues : avec l'acide oléique et le cyclohexène, alors que j'ai effectué aisément la synthèse du chloro-10 phosphonique-11 undéca-

noïque-1 à partir de l'acide undécylénique et celle des acides camphène phosphonique, styrolène phosphonique déjà préparés par d'autres auteurs.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — Essais de synthèse de l'acide triphényléthylène phosphonique

Le pentachlorure de phosphore ne donne pas de composé d'addition avec le triphényléthylène (22), mais fournit du triphénylchloréthylène, aussi ai-je tenté de faire réagir du triphénylbrométhylène sur du phosphite dibutylique sodé, selon la méthode usuelle ; après 48 heures de chauffage, il n'y avait pas encore de précipitation de bromure de sodium et j'ai pu récupérer totalement le dérivé bromé organique.

Devant cet échec, j'ai essayé la destruction du magnésien du triphénylchloréthylène par l'oxychlorure de phosphore. J'espérais observer la réaction :

$$(C_6H_5)_2=C=C(C_6H_5)MgBr + POCl_3$$
$$\rightarrow (C_6H_5)_2=C=C(C_6H_5)POCl_2 + [(C_6H_5)_2=C=\underset{|}{C}-C_6H_5]_2POCl.$$

Le magnésien du triphénylbrométhylène se prépare très facilement et est peu soluble dans l'éther. L'addition d'un gros excès d'oxychlorure de phosphore le solubilise. La solution éthérée est versée sur de la glace, la couche éthérée est séparée, l'éther distillé ; on obtient un résidu jaune, qui recristallisé dans l'acide acétique, puis dans l'alcool, fournit un produit jaune clair, ne contenant pas de phosphore : F = 105-106°. Ce corps est repris par de l'acide acétique bouillant, et au refroidissement, la cristallisation est amorcée au moyen d'un cristal de triphénylchloréthylène. Les cristaux essorés fondent à 117°. Comme l'ont déjà remarqué d'autres auteurs, ce produit présente deux formes allotropiques. L'oxychlorure a formé des acides phosphorés minéraux, qui se retrouvent dans la couche aqueuse.

II. — Essais d'addition du pentachlorure de phosphore sur des doubles liaisons

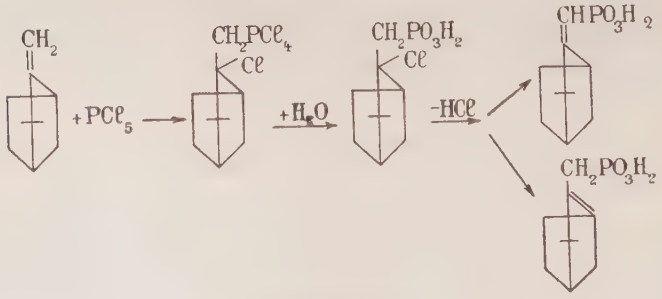
a) *Addition sur l'acide undécylénique.* — 50 g. d'acide undécylénique dissous dans 200 cm³ de benzène sont traités par 170 g. de pentachlorure de phosphore ; le début de la réaction est marqué par un fort dégagement d'acide chlorhydrique, dû à la formation de chlo-

rure d'acide. La solution est abandonnée pendant quelques jours, puis versée dans 2 litres d'eau. Au bout de 2 heures, un précipité blanc se dépose au fond du récipient. Ce corps peut être recristallisé dans le toluène ou dans l'acide chlorhydrique bouillant ; la solubilité dans l'acide chlorhydrique est due à la faible basicité du groupement carboxylique, et non pas au groupement phosphonique : en effet les acides octane et dodécane phosphoniques sont insolubles dans l'acide chlorhydrique bouillant. Le corps obtenu cristallise en beaux feuillets nacrés : F = 116°-117° ; il contient du chlore, et sa teneur en phosphore est de 10,11 o/o. C'est le chloro-10 undécanoïque-1 phosphonique-11 ($C_{11}H_{22}O_5ClP$).

b) *Addition sur le camphène.* — J'ai repris la méthode de Marsh et Gardner, en opérant en milieu benzénique au lieu de faire à sec un mélange de camphène et de pentachlorure. A une solution benzénique contenant 1/10 de molécule de camphène, j'ai ajouté 0,15 molécule de pentachlorure : au bout de 2 jours le benzène a été chassé par distillation dans le vide et le résidu repris par une grande quantité d'eau ; la phase huileuse est séparée, reprise par une solution alcaline. Le liquide alcalin est acidifié, ce qui produit un insoluble qui remonte à la surface. Ce corps est essoré et repris à l'éther. La partie insoluble dans l'éther est recristallisée dans l'alcool dilué : F = 167°-169° au lieu de 160° (Marsh). La solution éthérée, après élimination du solvant, fournit un corps qui, lavé au benzène et recristallisé dans l'alcool, fond à 186°-187° au lieu de 167° (Marsh).

La fraction insoluble dans la solution alcaline est considérable et est formée de dérivés chlorés : ce mauvais rendement est sans doute dû à la présence dans le pentachlorure utilisé de chlore libre, auquel tous les dérivés terpéniques sont très sensibles.

L'obtention de ces deux acides camphène phosphoniques est sans doute liée aux deux possibilités d'arrachement d'une molécule d'acide chlorhydrique.



TROISIÈME PARTIE

SYNTHÈSE DES ACIDES PHOSPHONIQUES AMINÉS ALIPHATIQUES

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LA SYNTHÈSE DES ACIDES PHOSPHONIQUES AMINÉS

Alors que dans la nature, il existe un certain nombre d'acides carboxyliques aminés (certains indispensables à la vie : arginine, histidine, tryptophane, lysine, etc.) et des acides sulfoniques aminés (taurine, acide cystéique), on n'a jamais isolé d'acides phosphoniques aminés. Il était normal de supposer que cette absence était due, soit à l'instabilité de ces acides, soit à leur toxicité pour les organismes vivants. L'année 1942 a vu la synthèse du premier acide phosphonique aminé aliphatique, l'acide aminométhane phosphonique $H_2N - CH_2 - PO_3H_2$; depuis lors, plusieurs de ces acides ont été obtenus par différents auteurs. J'ai mis au point, en 1946, une méthode générale de synthèse des acides aliphatiques de formule générale $H_2H - (CH_2)_n - PO_3H_2$.

Tous les modes de préparation de ces acides peuvent se ranger en deux catégories :

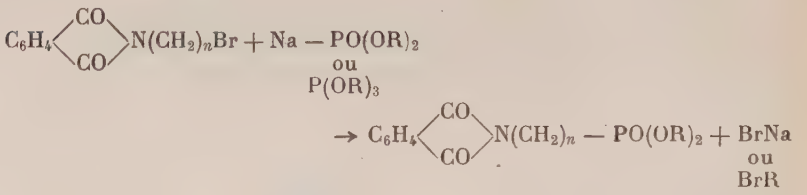
1° Ceux qui consistent à fixer le groupement phosphonique sur une molécule possédant une fonction amine bloquée ou protégée, mais facilement régénérable.

2° Les méthodes qui permettent d'introduire la fonction amine dans une molécule contenant le groupement phosphonique.

Nous allons passer en revue les divers procédés utilisés depuis 6 ans pour l'obtention de ces acides. Certains d'entre eux n'ont qu'un champ d'application très limité.

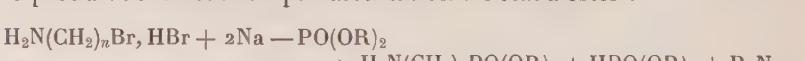
A. — Phosphonation d'une molécule a fonction amine bloquée ou protégée

1) *Phosphonation d'un bromoalcoylphtalimide par un ester phosphoreux.* — On utilise un phosphite trialcoylique ou dialcoylique et monosodique (29). Ces deux variantes conduisent aux mêmes phosphonates dialcoyliques, dont l'hydrolyse fournit l'acide aminé et de l'acide phtalique.



La méthode au phosphite trialcoylique a été utilisée avec succès par G. M. Kosolapoff (30) pour la synthèse de l'acide amino-2 éthane phosphonique-1, J'ai mis au point le procédé au phosphite dialcoylique et monosodique, et préparé par ce moyen les acides phosphoniques aliphatiques, aminés à l'extrémité d'une chaîne non ramifiée comprenant 1, 2, 4, 5 ou 10 carbones.

2° *Phosphonation d'un bromhydrate de bromoalcoylamine par un phosphite dialcoylique monosodique* (29). — Pour neutraliser l'acide bromhydrique, on phosphone au moyen d'un poids d'agent phosphonant double de la quantité théorique. Contrairement à ce que l'on aurait pu craindre, la fonction amine ne se sode pas aux dépens du réactif. L'intérêt de ce procédé est la possibilité de purifier le produit de la réaction par distillation à l'état d'ester :



L'insolubilité du bromhydrate d'amine bromé dans les solvants inertes et anhydres constitue un grave inconvénient ; il en résulte de faibles rendements.

3) *Action du trichlorure de phosphore sur les amides hydroxyméthylés à l'azote.* — En ajoutant des hydroxyméthylamides à un excès de trichlorure de phosphore, J. Pikl (31) obtient des dichlorures de monoesters phosphoreux $R-CO-N(R')-CH_2-O-PCl_2$, qui se transposent peu à peu en oxydes de dichlorophosphine $R-CO-NR'-CH_2-POCl_2$. L'action de l'eau fournit un acide amidométhane phosphonique et une hydrolyse plus énergique, par un acide dilué, décompose cet amide en acide phosphonique aminé $R'NH-CH_2-PO_3H_2$ et acide carboxylique $R-CO_2H$.

Cette méthode de préparation ne conduit qu'à l'acide aminométhane phosphonique et à ses dérivés monosubstitués à l'azote.

B. — Amination d'une molécule possédant une fonction phosphonique

1) *Préparation d'acides α-aminés à partir d'acides céto-phosphoniques.* — Une méthode de préparation d'esters d'acides α-cétophosphoniques a été récemment mise au point : on fait réagir un phosphite trialcoylique sur un chlorure d'acide (15) :

$$R - CO - Cl + P(OR)_3 \rightarrow R - CO - PO(OR)_2 + RCl.$$

Cet ester, traité par une nitro ou dinitrophénylhydrazine, donne une phénylhydrazone bien cristallisée, qu'une hydrogénation catalytique transforme en acide α-aminé (30, 32). Cette méthode a été employée par Kosolapoff pour la préparation de l'acide phényl-1 amino-1 méthane phosphonique $C_6H_5 - CH(NH_2) - PO_3H_2$.

2) *Dégradation du carboxylamide d'un acide carboxylique ester phosphonique.* — Cet amide s'obtient aisément par action de l'ammoniaque sur un ester trialcoylique de l'acide carboxylique phosphonique. La dégradation d'Hoffmann fournit l'acide aminé avec un bon rendement. Cette méthode a été appliquée avec succès par Finkelstein (33) à la synthèse de l'acide amino-2 éthane phosphonique ; elle est cependant limitée aux corps qui se prêtent à la dégradation d'Hoffmann.

3) *Action de l'acide azothydrique sur un acide carboxylique phosphonique.* — Cette méthode, très proche de la précédente, est la réaction classique (34) de remplacement d'un groupement carboxylique par une fonction amine au moyen d'acide azothydrique :

$$CO_2H - (CH_2)_n - PO_3H_2 + N_3H \rightarrow H_2N - (CH_2)_n - PO_3H_2 + N_2 + CO_2.$$

Ce mode opératoire supprime un des intermédiaires de la précédente méthode : l'amide. Il nous a donné de mauvais rendements pour la synthèse de l'acide amino-10 décane phosphonique-1 (29).

4) *Amination des acides phosphoniques halogénés.* — Kosolapoff (30) a préparé l'acide amino-3 propane phosphonique-1 en faisant agir, pendant deux semaines, de l'ammoniaque concentrée sur l'acide bromo-3 propane phosphonique-1. Cette méthode est susceptible d'une certaine extension, surtout depuis que des auteurs anglais (2) ont réussi à distiller l'iodométhane phosphonate diéthylique et le bromométhane phosphonate diéthylique, qui n'avaient pu être purifiés jusqu'ici.

On peut également introduire plus rapidement la fonction amine par action de phtalimide potassé sur un dérivé halogéné et hydrolyse.

Ces deux méthodes sont particulièrement intéressantes pour la pré-

paration des acides α-aminés à partir des acides phosphoniques halogénés en α (35) que l'on obtient aisément par hydrolyse du produit d'addition du trichlorure de phosphore aux aldéhydes :

$$RCHO + PCl_3 \rightarrow R-CH(OPCl_3)-O + 3H_2O \rightarrow R-CHOH-PO_3H_2.$$

Sous l'effet de l'acide chlorhydrique, cet acide se chlore en α.

$$R-CHOH-PO_3H_2 + ClH \rightarrow R-CHCl-PO_3H_2 + NH_3 \rightarrow R-CH(NH_2)-PO_3H_2.$$

CHAPITRE II

PRÉPARATION DE QUELQUES ACIDES PHOSPHONIQUES AMINÉS

A. — Acide aminométhane phosphonique $H_2N-CH_2-PO_3H_2$, (CH_6O_3NP)

1) *Méthode de J. Pikl* (31). — Cet auteur a utilisé dans cette synthèse, comme matières premières, le benzamidométhanol, l'acétamidométhanol, le stéaramidométhanol, etc. J'ai préparé cet acide à partir d'acétamidométhanol, mais malgré les perfectionnements apportés au mode opératoire décrit dans le brevet de Pikl, les rendements ont toujours été faibles (20). Etant donné la réactivité des amidométhanols précédents vis-à-vis du trichlorure de phosphore, j'ai pensé qu'une réaction analogue avait toutes chances de succès avec le phtalimidométhanol; il n'en est rien : le trichlorure jouant le rôle d'agent chlorurant, on obtient 30 o/o de chlorométhylphtalimide et on récupère le reste de la matière inaltéré.

2) *Méthode au bromométhylphtalimide.* — La méthode de Pikl ne pouvant pas non plus s'appliquer à la synthèse des termes supérieurs de la série des acides phosphoniques aliphatiques $H_2N-(CH_2)_n-PO_3H_2$, j'ai cherché à étendre à la préparation du premier terme de la série une méthode générale de phosphonation, mise au point et utilisée pour les termes supérieurs : j'ai ainsi traité le bromométhylphtalimide par un phosphite diacoylique monosodique. L'ester obtenu, hydrolysé par de l'acide chlorhydrique concentré m'a fourni l'acide cherché. J'ai obtenu par ce procédé un acide très pur, avec un rendement de l'ordre de 35-40 o/o, rendement inférieur à celui obtenu pour les acides phosphoniques aminés homologues. J'ai également essayé,

mais en vain, de remplacer le groupement sulfonique de l'acide de Reinking $H_2N - CH_2 - SO_3H$, par groupement phosphonique au moyen de phosphite dibutylique sodé.

L'acide aminométhane phosphonique est un produit cristallin, ne fondant pas à 300°, insoluble dans l'alcool, l'éther et les solvants non polaires, peu soluble dans l'eau froide. Les sels de sodium sont plus solubles que l'acide libre; des sels de calcium, l'un $[H_3\overset{+}{N}-CH_2-PO_3^{--}]_2Ca^{++}$ est assez soluble, l'autre $H_2N-CH_2PO_3^{--}Ca^{++}$ est insoluble. Comme pour tous les acides phosphoniques aminés, la cristallisation a présenté de grosses difficultés. Tous les détails concernant ces deux modes opératoires ont été publiés dans un article au *Bulletin de la Société chimique de France* (1948) (36).

B. — Acide amino-2 éthane phosphonique

$H_2N - (CH_2)_2 - PO_3H_2 . (C_2H_8O_3NP)$

Cet acide a été préparé à peu près simultanément par trois auteurs et quatre méthodes différentes. La première publication à ce sujet est celle de Finkelstein (33); il obtint cet acide par action directe de l'ammoniaque concentrée sur l'ester diéthylique de l'amide carboxylique du propanoïque-1 phosphonique-3, opération suivie de dégradation d'Hoffmann et d'hydrolyse. Recristallisé dans un mélange eau-alcool, cet acide fondait à 281°-282°. Les résultats de l'analyse étaient assez médiocres pour la teneur en azote. Avant d'avoir connaissance de ce mémoire, j'ai préparé (29) cet acide par phosphonation de bromoéthylphtalimide avec un phosphite dialcoylique sodé. L'amino-acide, après une longue surfusion a été obtenu sous forme cristalline : $F_{inst.} = 295°-296°$. Les rendements ont atteint 50 o/o.

Kosolapoff (30) a utilisé ensuite un mode opératoire presque identique, en employant le phosphite triéthylique comme agent de phosphonation. Les rendements par ce procédé sont de l'ordre de 50 o/o. $F = 285°$, après résinification à 265°.

J'ai également préparé ce produit à partir de bromhydrate de bromé thylamine HBr, $H_2N - (CH_2)_2 - Br$. L'hydrolyse de l'ester obtenu a fourni l'acide aminé avec un rendement de 40 o/o; l'acide n'a cristallisé, au bout de 2 ans, qu'après introduction de germes cristallins. Cette méthode permet donc d'obtenir un diester de cet acide, mais la parfaite insolubilité du bromhydrate de bromé thylamine dans les solvants inertes est la cause de difficultés opératoires. Une tentative de préparation de cet acide par un procédé analogue à celui de Pikl (action du trichlorure sur le benzamidoéthanol) n'a donné aucun résultat.

L'acide amino-2 éthane phosphonique-1 est un produit cristallin, blanc, soluble dans l'eau et l'alcool méthylique, insoluble dans l'éther, l'alcool et les solvants non polaires, se résinifiant vers 250°.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1) *Préparation de l'acide amino-2 éthane phosphonique-1 à partir du bromethylphtalimide* (37). — On verse 1/20 de molécule de bromethylphtalimide (F : 81°-82°) dissous dans 50 cm³ de benzène chaud, en 30 minutes, dans une solution benzénique contenant 1/20 de molécule de phosphite dibutylique monosodique. La précipitation de bromure de sodium s'amorce au bout de quelques minutes et est complète après une ébullition de 4 à 5 heures. Le sel de sodium est éliminé par lavage à l'eau; le benzène de la couche surnageante est chassé par distillation et l'ester indistillable est hydrolysé par une ébullition de 24 heures avec de l'acide chlorhydrique concentré. Après refroidissement, on essore l'insoluble; il est nécessaire de vérifier que l'hydrolyse est bien complète en identifiant l'insoluble comme étant de l'acide phtalique, sinon une hydrolyse plus poussée est indispensable. Le filtrat est évaporé au bain-marie, repris par l'eau, et évaporé ainsi plusieurs fois avec de l'eau, afin d'éliminer le plus possible d'acide chlorhydrique. Le liquide est alors amené à petit volume (20 cm³) et additionné de 50 cm³ d'alcool éthylique; cette addition provoque la précipitation d'un corps blanc, dont la recristallisation dans de l'alcool à 50 o/o fournit un produit insoluble dans l'éther, le benzène, l'alcool, soluble dans l'alcool méthylique. Point de fusion instantanée : 295°-297°. Analyse : Tr. o/o : N, 11,12. Calc. o/o : N, 11,2. Une solution aqueuse M/10 de cet acide a un *p*H égal à 4,5.

Je n'ai obtenu cet acide à l'état cristallin qu'au bout de 2 ans. Avant l'apparition de germes cristallins, l'addition d'alcool provoquait la précipitation d'une huile, qui, reprise par l'eau, était transformée en sel d'argent soluble : les impuretés précipitées étaient essorées et le filtrat traité à l'hydrogène sulfuré. Après séparation du sulfure d'argent, et évaporation à petit volume du filtrat incolore, l'acide était reprécipité par addition d'alcool. Le précipité, très hygroscopique, était séché à la lampe infra-rouge : il se résinifiait vers 250°.

Analyse. — Tr. o/o : N, 11,0; P, 24,45. Calc. o/o : N, 11,2; P, 24,8.

La solution aqueuse M/10 de ce produit hygroscopique présentait un *p*H de 4,2. Il a cristallisé après introduction d'un cristal d'acide obtenu, 2 ans plus tard, par la même méthode. Avant la cristallisation, j'ai essayé de conserver cet acide à l'état de sel métallique; seul le sel de zinc cristallisa.

2) *Préparation à partir du bromhydrate de bromethylamine.* — Le bromhydrate de bromethylamine, préparé par la méthode de Cortese (38), est malheureusement insoluble dans le benzène et les solvants extraits du pétrole, ce qui rend la réaction difficile. L'emploi de l'amine libre n'est pas recommandable en raison de son aptitude à la polymérisation. J'ai dû introduire 1/10 de molécule de bromhydrate dans la solution de l'agent phosphonant (1/5 de mol.), à l'état de poudre fine. Malgré une agitation violente, étant donné la réactivité de l'acide bromhydrique, il se forme rapidement une gangue de bromure de sodium autour des particules de bromhydrate, et la réaction s'arrête assez rapidement. Le rendement est particulièrement mauvais avec le phosphite diéthylique, mais acceptable avec le phosphite dibutylique. Après une ébullition de 5 à 6 heures, le bromure de sodium est éliminé par lavage à l'eau, et la solution benzénique séchée sur chlorure de calcium. Le benzène est chassé par distillation et le résidu distillé dans le vide : la principale fraction passe à 134°-135°/25 mm. Le rendement en ester dibutylique ($C_{10}H_{24}O_3NP$) est de l'ordre de 50 o/o ; c'est un liquide incolore et nauséabond, qu'il est prudent de ne manipuler qu'avec précaution. Cet ester est hydrolysé avec de l'acide chlorhydrique concentré pendant 12 heures. Le traitement ultérieur est identique à celui qui a été décrit dans la méthode au bromethylphtalimide. Même difficulté de cristallisation. Le résultat du dosage d'azote fut de 11,05 o/o. Les rendements en acide sont de l'ordre de 35-40 o/o.

La purification de ces acides non cristallisés a pu être suivie par des titrages électrométriques. Les corps préparés par ces deux méthodes possèdent la même courbe de titrage que nous étudierons plus loin.

C. — Acide amino-4 butane phosphonique-1

$H_2N-(CH_2)_4-PO_3H_2$, ($C_4H_{12}O_3NP$)

Cet acide a été préparé à partir du bromobutylphtalimide (F = 79°) par une méthode identique à celle que nous avons utilisée pour la synthèse des termes inférieurs de la série. Après hydrolyse totale du phtalimidobutane phosphonate dibutylique par l'acide chlorhydrique concentré, et élimination de l'acide phtalique insoluble, j'ai chassé le plus possible d'acide chlorhydrique par des évaporations successives avec de l'eau, puis le liquide final a été additionné d'oxyde d'argent afin de précipiter les dernières traces d'acide chlorhydrique, phosphoreux et phosphorique. Après séparation du précipité, le filtrat fut traité par un courant d'hydrogène sulfuré, le sulfure d'argent essoré, et le liquide clair amené à sec. J'ai ainsi obtenu un corps pâteux à apparence cristalline (F = 133°-134°) ; il n'est pas véritablement cristallin et son point de fusion réel doit être sensiblement plus

élevé. Ce composé est très faiblement hygroscopique, soluble dans l'eau et un peu soluble dans l'alcool. En solution M/10, cet acide présente un *p*H égal à 5,0, et sa courbe de titrage correspond bien à celle d'un acide phosphonique aminé.

Analyse : Tr. o/o : N, 8,98. — Calc. o/o : N, 9,15.

D. — Acide amino-5 pentane phosphonique-1

$H_2N-(CH_2)_5-PO_3H_2$, $(C_5H_{14}O_3NP)$

Cet acide a été préparé par phosphonation du bromopentylphtalimide par le phosphite dibutylique monosodique. Le bromopentylphtalimide est obtenu en chauffant à 150°-160° pendant 6 heures 3 molécules de dibromo-1,5 pentane avec 1 molécule de phtalimide potassé. Le dibromopentane en excès est récupéré par entraînement à la vapeur et le résidu solide soumis à un épuisement continu (12 heures) par l'éther de pétrole ; le bromopentylphtalimide $C_{13}H_{14}O_2NBr$ est soluble, alors que le diphtalimido-1,5 pentane (F = 170°-175°) ne l'est pas. Le dérivé monophtalimidé donne dans l'éther de pétrole froid de beaux cristaux jaunes pâles, F = 52°-53°. Le rendement en produit monophtalimidé est de 35 o/o.

1/20 de molécule de ce produit a été phosphoné et traité par la méthode habituelle ; la réaction se fait bien. Après purification des corps obtenus par l'intermédiaire de sels d'argent, j'ai isolé une pâte consistante, très claire, mais non cristalline, que je n'ai pu faire cristalliser. Une solution aqueuse M/10 de cet acide a un *p*H égal à 4,95 ; d'autre part la courbe de titrage présente tous les caractères que l'on est en droit d'attendre des acides phosphoniques aminés. Par neutralisation à *p*H = 9 de cet acide avec une solution claire de baryte, j'ai obtenu un sel de baryum assez soluble, que l'on peut faire cristalliser dans très peu d'eau : ce sel $[H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_5-PO_3^{--}]_2Ba^{++}$, $C_{10}H_{26}O_6N_2P_2Ba$, a été essoré, lavé avec de l'alcool et séché à la lampe infra-rouge.

Analyse : Tr. o/o : N, 6,0 ; Ba, 28,9. — Calc. o/o : N, 5,96 ; Ba, 29,21.

E. — Acide amino-10 décane phosphonique-1

$H_2N-(CH_2)_{10}-PO_3H_2$, $(C_{10}H_{24}O_3NP)$

La synthèse de cet acide a été effectuée de deux manières différentes : phosphonation de l'ω bromodécylphtalimide et traitement de l'undécanoïque phosphonique-11 par l'acide azothydrique.

1) *A partir de l'ω-bromodécylphtalimide* ($C_{18}H_{24}O_2NBr$). — Le bromodécylphtalimide a été préparé à partir du bromure de décaméthylène ($F = 27°$) (39), lui-même obtenu par barbotage d'acide bromhydrique gazeux dans le décaméthylène glycol à 130°. La masse refroidie est reprise par de l'alcool bouillant et abandonnée à la cristallisation. Rendement : 80 o/o. Ce dibromo-1,10 décane est chauffé pendant 10 heures à 150° avec du phtalimide potassé à raison d'une molécule de phtalimide pour 3 molécules de bromure. Après solidification et pulvérisation de la masse au mortier, le bromodécylphtalimide et l'excès de dibromure sont extraits au soxhlet par l'éther de pétrole. Après distillation du solvant, on obtient une huile jaune claire, qui cristallise facilement. Le produit phtalimidé, moins soluble dans l'alcool chaud que le bromure de décaméthylène est séparé par cristallisation fractionnée. C'est un corps bien cristallisé, fondant à 41°-42°, très soluble dans l'éther de pétrole, l'éther, soluble dans l'alcool bouillant. Le rendement a été de 25 o/o. L'insoluble dans l'éther de pétrole (après lavage à l'eau pour éliminer le bromure de potassium), fond à 144°-145°. Ce doit être du diphtalimido-1,10 décane.

Pour la phosphonation du bromodécylphtalimide, j'ai utilisé la méthode habituelle. Après hydrolyse chlorhydrique prolongée (24 heures) de l'ester de l'acide phtalimidodécane phosphonique, on sépare l'huile surnageante, qui est reprise par de l'alcool à 95° ; l'acide phtalique retenu précipite et est essoré. La solution alcoolique est alors décolorée au noir animal et évaporée ; l'huile résiduelle est lavée à l'eau. Cette huile fige en donnant un produit pâteux, non cristallin, à odeur et consistance grasse. Je n'ai pu réussir à faire cristalliser cette pâte qui fond à 36°. En solution alcoolique à 50 o/o, je l'ai neutralisée au moyen d'une solution claire de baryte ; on sépare un précipité blanc, qui lavé à l'eau, afin d'éliminer les traces de baryte, et séché à la lampe infra-rouge s'est avéré être le sel :

$$[\overset{+}{H_3N} - (CH_2)_{10} - PO_3^{--}]_2Ba^{++}.$$

Analyse : Tr. o/o : N, 4,51 ; P, 9,98 ; Ba, 22,87. — Calc. o/o : N, 4,59 ; P, 10,2 ; Ba, 22,49.

2) *A partir de l'undécanoïque phosphonique-11* ($C_{11}H_{23}O_5P$). — L'undécanoïque phosphonique-11, traité par l'acide azothydrique vers 45°, donne naissance à l'acide phosphonique aminé correspondant :

$$CO_2H - (CH_2)_{10}PO_3H_2 + N_3H \rightarrow H_2N(CH_2)_{10}PO_3H_2 + N_2.$$

L'ester de cet acide est fourni par la réaction du phosphite dialcoylique monosodique avec le bromo-11 undécanoate d'éthyle ; ce dernier ester est préparé par ébullition d'une molécule de bromo-11 undéca-

noïque avec deux molécules d'alcool absolu et 5 cm³ d'acide sulfurique concentré. L'ester bout à 194°195°/15 mm. La phosphonation a lieu suivant la méthode habituelle. L'hydrolyse par l'acide chlorhydrique bouillant est très longue (24 heures au minimum). Au refroidissement, l'undécanoïque phosphonique-11 se sépare sous la forme d'une croûte surnageante. Le meilleur solvant de cristallisation que j'ai trouvé a été l'acide chlorhydrique concentré bouillant, dans lequel cet acide est un peu soluble. Après plusieurs recristallisations, l'acide est mis sous la cloche à vide jusqu'à disparition totale des vapeurs d'acide chlorhydrique. On a finalement une poudre blanche à odeur et consistance grasse. F = 110°-111°. Cet acide est insoluble dans l'eau, l'éther, l'acétone, le benzène, soluble dans l'alcool à 95 o/o. Le monosel de sodium est un peu soluble dans l'eau. Par titrage électrométrique en solution alcoolique à 50 o/o, on peut mettre en évidence les trois acidités.

Analyse : Tr. o/o : P, 11,57. — Calc. o/o : P, 11,63.

5 g. d'undécanoïque phosphonique-11 sont dissous dans 40 cm³ d'acide sulfurique à 66° Bé, surmontés par 40 cm³ de chloroforme. On ajoute peu à peu, vers 45°, 3,25 g. d'azoture de sodium. Il se produit un dégagement gazeux très visible. Quand la réaction est terminée, on jette la solution sulfurique dans un litre d'eau froide. L'huile surnageante est décantée, dissoute dans l'alcool à 95 o/o ; la solution alcoolique est décolorée au noir animal, puis alcalinisée par de la soude alcoolique ; il se forme un précipité de sel de sodium de l'undécanoïque phosphonique-11 non transformé, qui est séparé. La solution est alors traitée par un excès d'acide chlorhydrique concentré ; le chlorure de sodium insoluble est filtré et le filtrat évaporé. Le produit gras ainsi obtenu est repris par du benzène bouillant ; un léger insoluble (F = 108°-109°) est encore séparé. L'élimination du benzène laisse une huile, qui après lavage à l'eau et dessiccation à la lampe infra-rouge, prend une consistance grasse et pâteuse. Ce corps fond à 36°. Cet acide aminé est soluble dans le benzène, le tétrachlorure de carbone, l'alcool à 95 o/o. Le rendement de cette méthode a été très mauvais : 20 o/o. Une assez grande quantité d'undécanoïque phosphonique-11 a été récupérée inaltérée.

CHAPITRE III

ESSAIS DE SYNTHÈSE DU PROPANOIQUE-1 AMINO-2 PHOSPHONIQUE-3

$PO_3H_2 — CH_2 — CH(NH_2) — CO_2H$, ($C_3H_8O_5NP$)

L'analogue dicarboxylique de cet acide aminé : l'acide aspartique paraît être une des très rares substances spécifiques indispensables au développement du bacille tuberculeux : aussi semblait-il intéres-

sant de préparer l'acide phosphonique de structure comparable pour en étudier l'action antagoniste éventuelle. Etant donné les difficultés rencontrées dans la synthèse de cet acide, celui-ci a pris, à nos yeux, de plus en plus d'importance du point de vue purement chimique. Nous en avons vainement tenté la préparation par 5 méthodes différentes.

1° *A partir d'un ester du dibromo 2,3 propanoïque-1.* — Nous espérions que la phosphonation de ce corps se ferait en β par rapport au carboxyle ou du moins surtout en β. Nous aurions ensuite introduit la fonction amine en α. Ce sont ces essais infructueux, qui nous ont conduit à étudier l'action des phosphites dialcoyliques sur les esters d'acides α-halogénés, action anormale que nous avons précédemment expliquée.

2° *A partir du bromacétal.* — La phosphonation du bromacétal fournit un ester de l'acide acétal-phosphonique ($C_{14}H_{31}O_5P$), $(RO)_2OP - CH_2 - CH(OC_2H_5)_2$. L'hydrolyse de cet ester ne nous a pas donné l'acide aldéhyde correspondant, qui doit être instable.

3° *A partir du bromopyruvate d'éthyle* $Br - CH_2CO - CO_2C_2H_5$. — Par phosphonation de cet ester, j'espérais préparer le triester de l'acide pyruvique phosphonique, dont la fonction cétone aurait été remplacée par une fonction amine. La réaction de phosphonation est extrêmement violente et ne fournit que des traces de l'acide cherché.

4° *A partir du chlorhydrate d'un ester du chloro-3 amino-2 propanoïque-1.* — Une phosphonation au moyen de deux fois la quantité théorique de phosphite dialcoylique monosodique aurait pu nous procurer directement un triester de l'acide cherché :

$$2(RO)_2OP - Na + Cl - CH_2 - CH(NH_2)CO_2R' \xrightarrow{HCl} (RO)_2OP - CH_2 - CH(NH_2) - CO_2R'.$$

Il semble que le chlore soit insuffisamment mobile. La réaction marcherait peut-être avec le dérivé bromé.

5° *A partir de l'acide acrylique.* — Le pentachlorure de phosphore ne s'additionne pas sur la double liaison de l'acide acrylique ou d'un acrylate pour donner un acide phosphonique chloré en β du groupement phosphonique.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE ÉLECTROCHIMIQUE DES SOLUTIONS AQUEUSES D'ACIDES PHOSPHONIQUES

Au moyen d'une électrode de verre, j'ai titré systématiquement tous les acides phosphoniques que j'avais préparés. Ces titrages électrométriques m'ont été d'un grand secours et m'ont permis de me rendre compte rapidement du degré de pureté de certains acides non cristallisés. L'électrode de verre était étalonnée au moyen de tampons, avant et après chaque série de mesures. Depuis pH = 2 jusqu'à pH = 9,5, la relation entre les pH et les potentiels était pratiquement linéaire, aussi deux tampons suffisaient-ils :

tampon 4,76 (acide acétique-acétate de sodium),
tampon 7,16 (phosphate monosodique-phosphate disodique).

Au-dessus de pH = 9,5, chaque valeur a été contrôlée au moyen d'une série de solutions de pH connu (glycocolle-soude), pour lesquelles nous avons admis les valeurs indiquées par Clark (40). Tous ces titrages, sauf indications contraires, ont été faits en solution très voisine de M/10 et au moyen de solutions titrées de potasse et d'acide chlorhydrique N/10.

Etant donné les valeurs extrêmement divergentes trouvées dans la littérature pour les deux acidités de l'acide phosphoreux, j'ai titré une solution normale d'acide phosphoreux préparée en hydrolysant par de la glace du trichlorure de phosphore redistillé : la première acidité semble être aux environs de 1,45 et la seconde vers 5,35. Nous allons donc pouvoir nous rendre compte de la variation d'acidité qui résulte du remplacement d'un hydrogène par un groupement alcoyle.

Nous avons titré tout d'abord un certain nombre d'acides phosphoniques simples répondant à la formule générale $CH_3 - (CH_2)_{n-1} - PO_3H_2$.

n	1	2	6	12
pK_1 . . .	2,35	2,45	2,6	insoluble en milieu acide
pK_2 . . .	7,1	7,85	7,9	8,25 (en solution M/50)

Nous avons ensuite titré quelques acides de structure plus compliquée, ou possédant des substituants qui peuvent agir sur les acidités phosphoniques :

		pK_1	pK_2
$(CH_3)_2 = CH - PO_3H_2$	en solution M/20.	2,55	7,75
$Br - (CH_2)_3 - PO_3H_2$		2,25	7,3
$C_6H_5 - CH_2 - PO_3H_2$		2,3	7,55
$C_6H_5 - CH = CH - PO_3H_2$		2,00	7,1

N'ayant pas réussi à obtenir l'acide triméthylméthane phosphonique, nous avons essayé de nous faire une idée de l'influence de la ramification en titrant l'acide triphénylméthane phosphonique ; l'insolubilité de cet acide dans l'eau nous a obligé à effectuer ce titrage dans l'alcool à 50 o/o. Comme point de comparaison, nous avons fait un titrage analogue de l'acide phénylméthane phosphonique.

Solution alcoolique 50 o/o	pK_1	pK_2
$C_6H_5 - CH_2 - PO_3H_2$	3,3	8,4
$(C_6H_5)_3 \equiv C - PO_3H_2$	3,85	9,00

Dans la préparation de l'acide aminé-10 décane phosphonique-1, nous sommes passés par l'intermédiaire de l'undécanoïque phosphonique-11 dont nous avons pu mettre en évidence les trois acidités par titrage dans l'alcool à 50 o/o. Cet acide est insoluble dans l'eau, mais son monosel est soluble et nous avons pu déterminer les deux autres acidités par titrage à la potasse d'une solution M/25 de cet acide.

$CO_2H - (CH_2)_{10} - PO_3H_2$ $\quad pK(CO_2H) = 5,00$ $\quad pK(PO_3H^-) = 8,25.$

L'examen de tous ces résultats nous montre que :

1) L'introduction d'un halogène ou d'une double liaison dans la chaîne carbonée, suffisamment près du groupement acide phosphonique, augmente assez nettement les deux acidités, ce qui était à prévoir.

2) L'introduction d'un groupement carboxylique augmente fortement la première acidité phosphonique, comme Nylén l'a montré, tout en laissant la seconde acidité phosphonique presque inchangée. Cette influence diminue très rapidement avec la longueur de la chaîne, et ne se fait plus sentir pour l'undécanoïque phosphonique-11.

3) L'influence de la ramification de la chaîne, dans le cas de l'acide isopropane phosphonique, semble très minime ; les valeurs extrapolées des pK de l'acide propane phosphonique étant 2,5 et 7,85.

4) L'introduction d'un groupement phényle semble très faiblement acidifiante.

5) Dans le cas de l'acide triphénylméthane phosphonique, il appa-

raît une diminution d'acidité assez considérable, si nous comparons ses acidités à celles de l'acide phénylméthane phosphonique dans les mêmes conditions, vraisemblablement en raison de l'encombrement stérique marqué.

Titrage électrométrique de solutions aqueuses d'acides phosphoniques aminés $H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_n-PO_3H^-$ (41)

Après ces quelques mesures préliminaires sur les solutions d'acides phosphoniques simples, nous avons fait des mesures analogues sur des solutions aqueuses d'acides phosphoniques aminés $H_2N-(CH_2)_n-PO_3H_2$ récemment préparés. Théoriquement, les courbes de titrage de ces acides doivent présenter trois paliers : deux paliers acides et un palier correspondant à la fonction amine. En solution aqueuse, la fonction amine a toutes chances d'être salifiée par la fonction acide forte et de former un sel interne ou mieux un ion amphotère $H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_n-PO_3H^-$, comme les acides aminés carboxyliques et sulfoniques. Nous nous sommes proposé d'étudier l'influence de l'allongement de la chaîne carbonée sur les valeurs respectives des constantes de dissociation des fonctions phosphoniques et de la fonction amine.

Les solutions aqueuses N/10 ont un pH compris entre 3,5 et 5 suivant les acides, ce qui confirme la supposition précédente : à savoir que ces acides en solution aqueuse sont à l'état d'ions amphotères. Par addition, à une telle solution, d'un acide dilué, nous obtenons un palier vers 2,5, palier correspondant à la première acidité phosphonique, dont l'ionisation a reculé par addition d'acide :

$$H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_n-PO_3H^- + H^+Cl^- \rightarrow Cl^- H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_n-PO_3H_2.$$

Par addition de potasse titrée à la solution aqueuse d'aminoacide, nous obtenons deux autres paliers dont les points d'inflexion donnent les valeurs des constantes de dissociation. Un de ces paliers correspond à l'ionisation de la deuxième fonction phosphonique et l'autre au recul d'ionisation de la fonction amine.

Les valeurs des pK mesurées sont les suivantes :

	n	0	1	2	4	5	10
Titrage par HCl N/10.	pK'_1	(2,1) ?	1,85	2,45	2,55	2,6	insoluble en milieu acide
	pK'_2	3,6	5,35	7,00	7,55	7,65	8,00 (M/50)
Titrage par KOH N/10.	pK_3	10,25	10,00	10,8	10,9	11,00	11,25 (M/50)

Pour reconnaître avec certitude la branche de courbe qui traduit le recul d'ionisation de la fonction amine, nous avons jugé nécessaire de recommencer deux titrages ($n = 1{,}5$) en présence d'un excès de formaldéhyde (42), qui donne avec les amines primaires des produits de condensation faiblement basiques, mais qui n'agit pas sur la plupart des acides. Il y a donc lieu de penser que les courbes de titrage, qui se déplaceront par addition de formol, correspondent aux groupements aminés.

Avec l'acide aminométhane phosphonique, après addition de formaldéhyde à une solution alcaline (pH $= 11{,}5$) de l'acide, nous avons fait un dosage en retour par de l'acide chlorhydrique ; le palier à pH $= 10{,}0$ disparaît, ainsi que le palier à pH $= 5{,}35$ et est remplacé par un palier légèrement plus long que la somme des deux précédents, ce qui peut s'expliquer par l'interférence avec un palier correspondant à l'ionisation de l'acide formique contenu dans le formol. Dans le cas de l'acide amino-5 pentane phosphonique 1, ce phénomène ne se produit pas en raison de la valeur plus élevée de pK'_2, et nous avons obtenu dans le cas d'addition de formaldéhyde un palier médian de même longueur que sans formaldéhyde, avec la quantité double d'acide. Dans ces deux essais, seule la branche de courbe la plus élevée dans l'échelle des pH s'est déplacée vers les pH moins élevés ; cette branche supérieure correspond donc au recul d'ionisation de la fonction amine. Ce fait est également contrôlable par un dosage en solution additionnée d'alcool ; en accord avec les prévisions de la théorie de l'activité, l'expérience a montré que si l'on diminue la constante diélectrique d'une solution aqueuse, par addition d'alcool, la courbe de titrage des acides se déplace vers les pH élevés (42) : l'acide paraît considérablement affaibli ; une amine l'est au contraire à peine et le déplacement de la courbe, relativement peu sensible, s'effectue vers les faibles pH. Un dosage d'une solution N/10 alcoolique à 30 o/o, d'acide aminométhane phosphonique par de la potasse alcoolique à 30 o/o N/10, nous a montré l'existence de deux paliers, l'un à 6,7, l'autre à 9,00 au lieu de 5,35 et 10,00, ce qui nous confirme les résultats des titrages en présence de formaldéhyde.

K'_2 est donc la constante de dissociation de la deuxième fonction phosphonique, l'addition de la potasse provoquant l'ionisation de cette fonction :

$$H_3\overset{+}{N} - (CH_2)_n - PO_3H^- \rightarrow H_3\overset{+}{N} - (CH_2)_n - PO_3^{--} + H^+.$$

A la fin de la neutralisation de cette fonction acide, nous avons un sel qui est à la fois sel interne et sel monoalcalin :

$$H_3\overset{+}{N} - (CH_2)_n - PO_3^{--}\,K^+.$$

K'_3 est la constante de dissociation de la fonction ammonium, dont l'ionisation recule par addition de potasse :

$$\overset{+}{H_3N} - (CH_2)_n - PO_3^{--} \rightarrow H_2N - (CH_2)_n - PO_3^{--} + H^+.$$

Quand le recul d'ionisation est total, nous sommes en présence du sel dipotassique $[H_2N - (CH_2)_n - PO_3^{--}]2K^+$.

Tous ces résultats confirment donc la réalité de l'existence d'ions amphotères $\overset{+}{H_3N} - (CH_2)_n - PO_3H^-$, comme pour les aminoacides carboxyliques et sulfoniques de la série grasse.

En comparant les valeurs pK_1 et pK'_1 des acides phosphoniques $CH_3 - (CH_2)_{n-1} - PO_3H_2$ et des acides phosphoniques aminés correspondants, nous voyons que, dans le cas des acides aminés, le groupement azoté sature cette première fonction phosphonique mais n'exerce aucune influence intramoléculaire, sauf pour le premier terme $\overset{+}{H_3N} - CH_2 - PO_3H^-$ dont l'acidité est nettement renforcée. Par répulsion électrique, la charge positive du groupement ammonium très proche facilite ici le départ d'un ion hydrogène et augmente l'acidité de la première fonction phosphonique ; cet effet semble extrêmement sensible à l'allongement de la chaîne.

En comparant de la même façon les pK_2 et les pK'_2, on peut constater que le groupement ammonium, porteur d'une charge positive, renforce nettement la seconde acidité phosphonique. Contrairement à l'action de cette même charge positive sur l'acidité de la première fonction, cette influence est très accusée et ne se limite pas au premier terme de la série. Lorsque le nombre de carbones intercalaires augmente à partir de $n = 1$, l'effet décroît à peu près comme l'exige la relation linéaire empirique de Mac Innes :

$$pK'_2 = pK'_{2\infty} - \frac{n}{c}.$$

On peut prendre comme valeur de $pK'_{2\infty}$ la valeur 8,25, valeur du pK_2 des acides phosphoniques à longue chaîne.

Si nous prenons, pour la constante c, la valeur moyenne obtenue en faisant $n = 1, 2, 4, 5, 10$ dans cette équation nous trouvons une valeur moyenne :

$$c_{moy.} = 2,7,$$

valeur très légèrement supérieure à celle trouvée pour les acides carboxyliques aminés, et la valeur de pK'_2 est à peu près donnée par la formule :

$$pK'_2 = 8,25 - \frac{2,7}{n}.$$

La forte basicité du groupement NH_2 se manifeste déjà dans le cas du premier terme de la série aliphatique et dès le deuxième terme, la valeur de pK'_3 est tout à fait comparable au pK des amines grasses primaires (méthylamine = 10,8, propylamine = 10,6). Cette valeur augmente avec la longueur de la chaîne et dépasse 11 pour l'acide amino-10 décane phosphonique, phénomène déjà observé pour les acides aminosulfoniques (43). Le groupement doublement chargé PO_3^{--} exerce, sur la basicité de la fonction amine, une influence très faible, d'ordinaire sensiblement égale à celle d'un simple atome d'hydrogène.

Dans le cas de l'acide amidophosphorique (44) ou monoamide de l'acide phosphorique, nous avons trouvé les valeurs suivantes : $pK'_1 = 2{,}1$; $pK'_2 = 3{,}8$; $pK'_3 = 10{,}25$. De ces trois valeurs, l'une est sujette à caution : pK'_1. En effet, l'acide amidophosphorique, très stable en milieu alcalin, l'est très peu en milieu acide et la valeur trouvée est entachée d'erreur du fait de l'existence certaine d'acide phosphorique dans cette solution aqueuse. La valeur de pK'_2 est très plausible et se range dans la suite des valeurs obtenues pour les autres acides aminés.

Quant à celle de pK'_3, elle semble un peu élevée; il se peut pourtant qu'il y ait une action électrique directe entre le phosphore et l'azote, que la proximité du groupement phosphonique rende l'azote plus négatif, donc la fonction amine plus basique.

Nous avons également titré l'acide phénylamino-3 propane phosphonique-1 : $C_6H_5 - \overset{+}{N}H_2 - (CH_2)_3 - PO_3H^-$ déjà préparé par G. M. Kosolapoff (45). Nous avons obtenu les pK suivants :

$$pK'_1 = 2{,}10 \qquad pK'_3 = 4{,}25 \qquad pK'_2 = 7{,}15.$$

Une solution M/10 de cet acide a un $pH = 3{,}10$: nous sommes en présence d'ions doubles amphotères $C_6H_5 - \overset{+}{N}H_2 - (CH_2)_3 - PO_3H^-$; par titrage à l'acide chlorhydrique, nous faisons reculer l'ionisation de la fonction phosphonique forte :

$$C_6H_5 - \overset{+}{N}H_2 - (CH_2)_3 - PO_3H^- + H^+Cl^- \rightarrow Cl^- C_6H_5 - \overset{+}{N}H_2 - (CH_2)_3 - PO_3H_2.$$

Un titrage à la potasse fait reculer l'ionisation de la fonction amine, et provoque ensuite l'ionisation de la deuxième fonction phosphonique :

$$C_6H_5 - \overset{+}{N}H_2 - (CH_2)_3 - PO_3H^- \rightarrow C_6H_5 - NH(CH_2)_3 - PO_3H^- + H^+$$
$$C_6H_5 - NH - (CH_2)_3 - PO_3H^- \rightarrow C_6H_5 - NH(CH_2)_3 - PO_3^{--} + H^+.$$

Le recul d'ionisation de la fonction amine a donc lieu avant $pH = 7$, avant la deuxième dissociation acide. Malgré son éloignement, le noyau aromatique paraît renforcer les deux acidités phosphoniques, qui, pour l'acide amino-3 propane phosphonique-1, seraient, d'après la relation de Mac Innes :

$$pK'_1 = 2{,}5 \qquad pK'_2 = 7{,}35.$$

Si nous comparons la basicité de la fonction amine avec celle de la *n*-propylaniline ($pK = 5{,}05$), nous constatons une diminution de la basicité ; contrairement à ce que nous avons constaté pour le groupement PO_3^{--}, le groupement PO_3H^- est fortement acidifiant. On pouvait le prévoir en raison de la présence d'une charge négative au lieu de deux ; en effet les deux charges négatives de PO_3^{--} créent un champ qui attire les ions H^+ et augmente la basicité de la fonction amine, or comme cette influence est compensée par celle du reste du groupement phosphonique, il est logique de penser que le groupe PO_3H^-, dans lequel il n'y a qu'une seule charge négative, ait une action acidifiante sur la fonction amine.

Sans la présence du groupement phényle, la deuxième acidité phosphonique devrait sensiblement être la même que celle de l'acide propane phosphonique, donc de l'ordre de 7,85, car le recul d'ionisation de la fonction amine est déjà total ; il n'existe donc plus d'action électrique et seul le pouvoir ac difiant du groupement phényle peut expliquer la valeur de pK'_2.

La présence d'ions amphotères dans les solutions aqueuses n'exclut pas totalement les formes non ionisées. On peut, par une méthode semblable à celle que Edsall et Blanchard (46) ont employée dans le cas des aminoacides carboxyliques, et, avec quelques approximations, se faire une idée de la valeur du rapport de la forme ionisée à la forme non ionisée. D'après nos calculs, la valeur du rapport Z :

$$Z = \frac{[H_3\overset{+}{N} - R - PO_3H^-]}{[H_2N - R - PO_3H_2]}$$

serait de l'ordre de 10^5, donc nette prédominance de la forme ionisée.

RÉSUMÉ

Ce travail traite particulièrement de la synthèse des esters phosphoniques par action d'un phosphite dialcoylique et monosodique $Na - PO(OR')_2$ sur les dérivés halogénés. L'hydrolyse de ces phosphonates fournit des acides phosphoniques $R - PO_3H_2$. J'ai étudié cette

réaction dans des conditions très diverses et déterminé l'influence de certains facteurs : encombrement stérique, ramification des chaînes, substitutions, etc. J'ai également eu l'occasion d'étudier deux réactions anormales, se traduisant l'une par un arrachement d'une molécule d'acide halogéné et formation de double liaison, l'autre par une réaction de doublement, dans le cas du traitement des esters α-bromés par l'agent phosphonant.

Certaines difficultés de synthèse permettent de se faire une idée de la stabilité et de l'encombrement du groupement phosphonique.

Cette méthode de phosphonation a été utilisée pour la synthèse des acides aminoalcane phosphoniques de formule générale $H_2N-(CH_2)_n-PO_3H_2$. Une méthode générale de préparation de ces acides consiste à faire réagir l'agent phosphonant sur un bromoalcoylphtalimide ; l'hydrolyse de l'ester ainsi obtenu fournit l'acide aminé. J'ai également préparé l'acide amino-2 éthane phosphonique par action de deux molécules de phosphite dialcoylique et monosodique sur une molécule de bromhydrate de bromethylamine : cette méthode fournit les esters des acides phosphoniques aminés, mais est d'application délicate.

Il est également possible d'introduire une fonction amine dans une molécule possédant déjà une fonction phosphonique, par action d'acide azothydrique sur un groupement carboxylique : ce procédé m'a donné de mauvais rendements.

Des titrages électrométriques ont montré, qu'en solution aqueuse, ces acides sont à l'état d'ions doubles amphotères $H_3\overset{+}{N}-(CH_2)^n-PO_3H^-$. J'ai mis en évidence trois paliers correspondant aux deux acidités phosphoniques et à la fonction amine. Les paliers les plus élevés dans l'échelle des pH (pK $>$ 10) correspondent au recul d'ionisation des fonctions amines. Les différentes valeurs des constantes de dissociation des acidités phosphoniques ont été comparées aux valeurs trouvées pour les acides phosphoniques non aminés, afin d'étudier, en fonction de la longueur de la chaîne, les influences réciproques qui résultent de la présence des groupements amine primaire et acide phosphonique dans une même molécule.

Ces acides phosphoniques aminés sont stables et le premier terme, analogue au glycocolle, est, par ailleurs, pratiquement dépourvu de toxicité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arbuzow et Arbuzowa. — *J. Russ. Phys. Chim. Soc.*, 1930, **62**, 1523.
2. A. H. Ford Moore, J. Howarth William. — *J. Chem. Soc.*, 1947, 1465.
3. Milobedzki, Szulgin. — *Chem. Zentr. Blatt.*, 1918, **1**, 1914.
4. P. Nylén. — *Studien über Phosphorverbindungen*, Upsala, 1930.
5. Arbuzow et Arbuzowa. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1929, **62**, 1871.
6. V. Chavane, P. Rumpf. — *Comptes Rendus*, 1947, **225**, 1322.
7. G. M. Kosolapoff. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1180.
8. Mac Combie, B. C. Saunders, G. J. Stacey. — *J. Chem. Soc.*, 1945, 380.
9. P. Nylén. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1926, **59**, 1124; 1924, **57**, 1037.
10. G. M. Kosolapoff. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 2259; 1947, **69**, 1002.
11. Arbuzow et Dunin. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1927, **60**, 294; *Chem. Zentr.*, 1914, **1**, 2116.
12. Arbuzow et Dunin. — *J. Russ. Phys. Chim. Soc.*, 1914, **46**, 295.
    Arbuzow et Kamai. — *J. Russ. Phys. Chim. Soc.*, 1929, **61**, 619.
13. G. M. Kosolapoff. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 1103.
14. P. Rumpf. — *Bull. Soc. Chim.*, 1946, 655.
15. P. A. Rossiiskaya, M. I. Kabachnik. — *Bull. Ac. Sci. U. R. S. S.*, classe Sci. Chim., 1945, 364 et 597.
16. E. Kaiser, J. J. Svarz. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1309.
17. R. E. Marker, F. Whitmore, O. Kamm. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1935, **57**, 2358.
18. E. S. Wallis, E. Fernholz, F. T. Gephart. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 137.
19. Arbusow et Rasumow. — *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 1929, **61**, 623.
20. M. Montagne, M. Roch. — *Bull. Soc. Chim.*, 1943, 193.
21. Wren et Still. — *J. Chem. Soc.*, 1915, **107**, 447.
22. M. Bergmann et Bondi. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1931, **64**, 1456.
23. L. Anschütz, E. Klein, G. Cermak. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1944, **77**, 726.
24. G. Chignell, D. Runciman Boyd. — *J. Chem. Soc.*, 1923, **123**, 813.
    D. Runciman Boyd, Smith. — *J. Chem. Soc.*, 1924, **125**, 1477.
    H. Hatt. — *J. Chem. Soc.*, 1929, **2**, 2412.
25. Fosse. — *Bull. Soc. Chim.*, 1910 [4], **7**, 233.
26. A. Michaelis et F. Wegner. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1915, **48**, 316.
27. M. Bergmann et Bondi. — *Ber. der Chem. Gesells.*, 1930, **65**, 1158; 1931, **64**, 1455; 1933, **66**, 286.
28. J. E. Marsh, J. A. Gardner. — *J. Chem. Soc.*, 1894, **65**, 37.
29. V. Chavane. — *Comptes rendus*, 1947, **224**, 406-408.
30. G. M. Kosolapoff. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2112.

31. J. Pikl. — U. S. P. 2 328 358.
M. Engelmann et J. Pikl. — U. S. P. 2 304 156.
32. G. M. Kosolapoff. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1283.
33. Finkelstein. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 2397.
34. M. Oesterlin. — *Z. angew. Chem.*, 1932, **45**, 536.
35. J. B. Conant, A. D. Mac Donald. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1920, **42**, 2337.
36. V. Chavane. — *Bull. Soc. Chim.*, 1948 [5], **15**, 774.
37. H. R. Ing, R. H. F. Manske. — *J. Chem. Soc.*, 1926, **130**, 2348.
38. F. Cortese. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 191-192.
39. P. Chuit. — *Helv. Chem. Acta*, 1926, **9**, 266.
40. Clark. — *The determination of hydrogen Ions*, Londres, 1928.
41. P. Rumpf, V. Chavane. — *Comptes rendus*, 1947, **224**, 919-920.
42. P. Rumpf. — *L'ion amphotère*, Paris, Hermann, 1936.
43. P. Rumpf. — *Bull. Soc. Chim.*, 1938 [5], **5**, 871.
44. F. R. Atherton, H. T. Openshaw, A. R. Todd. — *J. Chem. Soc.*, 1945, 660.
Stokes. — *Amer. Chem. Journal*, 1893, **15**, 205.
45. G. M. Kosolapoff. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 1511.
46. J. T. Edsall, M. H. Blanchard. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1933, **55**, 2337-2353.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Les liaisons du phosphore.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 10 juin 1948.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

JEAN CABANNES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

DÉPÔT LÉGAL : 1949, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 997, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS.
BARNÉOUD FRÈRES ET Cie, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL, N° 1047. — 4-1949.